

**COLABORACIÓN ESPECIAL**Recibido: 1 de octubre de 2020  
Aceptado: 14 de octubre de 2020  
Publicado: 26 de enero de 2020**PROGRAMA PORTUGUÉS DE CRIBADO NEONATAL****Hugo Rocha (1,2), Ana Marcão (1), Carmen Sousa (1), Helena Fonseca (1), Lurdes Lopes (1), Ivone Carvalho (1) y Laura Vilarinho (1)**

(1) Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética. Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Oporto. Portugal.

(2) Comisión de Diagnóstico Perinatal. Sociedad Española de Medicina del Laboratorio. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

**RESUMEN**

El Programa Portugués de Cribado Neonatal es un programa de Salud Pública a nivel nacional, que tuvo su inicio en 1979 con el cribado de la fenilcetonuria y es financiado totalmente por el Estado portugués. Se trata de un programa no obligatorio, con una tasa de cobertura del 99,8%, en el que hoy en día se criban veintiséis enfermedades, incluyendo metabopatías, hipotiroidismo congénito y fibrosis quística. La toma de muestra se hace al 3er día de vida y el tratamiento de los neonatos afectados empieza en torno al 10º día. Todos los análisis están centralizados en un único laboratorio, que procesa aproximadamente 88.000 muestras al año. En los últimos cuarenta y un años se cribaron más de 3.800.000 neonatos y se detectaron 2.130 niños afectados, lo que es un indicador del impacto del programa en la población. Los desafíos futuros incluyen la búsqueda de nuevas estrategias para incrementar el valor del programa, donde se evalúen nuevas enfermedades a cribar y la optimización del cribado actual.

**Palabras clave:** Cribado neonatal, Portugal, Metabopatías, Hipotiroidismo congénito, Fibrosis quística.

**ABSTRACT****Portuguese Newborn Screening Program**

The Portuguese Newborn Screening Program is a public health program that started in 1979, screening for PKU, being totally supported by public funds. It's a non-mandatory well implemented program that testes about 99.9% of Portuguese newborns. In the actual screening panel encompasses 26 disorders, including inborn errors of metabolism, congenital hypothyroidism and cystic fibrosis. Sample collection is advised to be made at 3rd day of life and treatment begins in average by the 10th day. Every testes are performed in one single national laboratory, that processes about 88,000 samples/year. In the 41 years of program existence, more than 3,800,000 newborns were screened and 2,130 affected newborns detected, reflecting the positive impact of the Program in the population. Future perspectives include the increase of program value in terms of public health by optimizing the screening of the disorders already screened and evaluation the possibility of adding others.

**Key words:** Portuguese newborn screening program, Metabolic disorders, Congenital hypothyroidism, Cystic fibrosis.

Correspondencia:  
Hugo Rocha  
Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética  
Departamento de Genética Humana  
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge  
Rua Alexandre Herculano, 321  
4000-053 Oporto, Portugal  
hugo.rocha@insa.min-saude.pt

Cita sugerida: Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Lopes L, Carvalho I, Vilarinho L. Programa português de cribado neonatal. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 26 de enero e202101005.

## INTRODUCCIÓN

El Programa Portugués de Cribado Neonatal (*Programa Nacional de Rastreio Neonatal* -PNRN-) tuvo su inicio en 1979 con el cribado de la fenilcetonuria, introduciendo el hipotiroidismo congénito en 1981<sup>(1)</sup>. Se trata de un programa de Salud Pública sistemático a escala nacional que tiene su base en el Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSARJ), el Instituto Nacional de Salud Pública portugués. El PNRN es un programa de participación voluntaria, totalmente financiado por el Estado portugués y que presenta una tasa de cobertura en torno al 99,9%, lo que refleja su fuerte implementación<sup>(2)</sup>. Todos los análisis se realizan en un único laboratorio, donde se procesan aproximadamente 88.000 muestras al año (350 muestras al día).

La toma de muestra se realiza en los hospitales o centros de salud, siendo la recomendación actual que se haga al 3<sup>er</sup> día de vida (preferentemente antes del 6<sup>o</sup>), garantizando siempre 48 horas de alimentación. Para los niños prematuros o de muy bajo peso (menos de 30 semanas de gestación y/o menos de 1.500 g) se recomienda que se realicen dos tomas de muestra más, a las dos y a las cuatro semanas de vida, para evitar falsos negativos en el cribado del hipotiroidismo congénito. El envío de las muestras al laboratorio se realiza mayoritariamente por correo y tarda cuatro días de promedio<sup>(2)</sup>.

Durante los cuarenta y un años de existencia del PNRN éste siempre se ha caracterizado por una dinámica cuyo objetivo es aumentar su impacto positivo en términos de Salud Pública. Se realizaron varios estudios piloto para evaluar la posibilidad de añadir nuevas patologías al panel de enfermedades cribadas. Entre los años 1986 y 1987 se realizó un estudio piloto para la hiperplasia suprarrenal congénita en 100.000 neonatos, habiéndose detectado siete casos positivos (prevalencia 1/14.500), pero donde sólo

en dos casos se anticipó el diagnóstico clínico. El inicio promedio del tratamiento fue entorno a los veinte-veinticinco días de vida, por lo que se concluyó que no estaba justificado evaluar la posibilidad de cribar esta enfermedad antes de que este indicador bajase a los ocho-diez días<sup>(3)</sup>. Entre 1990 y 1992 se realizó otro estudio piloto para el cribado de la deficiencia de biotinidasa en 100.000 neonatos, habiéndose detectado dos deficiencias parciales (1/50.000) y dos deficiencias totales (1/50.000). Como resultado de la baja prevalencia de esta enfermedad en la población portuguesa, no se continuó con su cribado sistemático<sup>(4)</sup>. Entre 1992 y 1995 se realizó el primer estudio piloto, en 40.000 neonatos del norte y centro del país, para evaluar la posibilidad de cribar la fibrosis quística en la población portuguesa. Esta enfermedad presentó una prevalencia de 1/10.000, pero al no existir un tratamiento específico y teniendo en cuenta el elevado número de falsos positivos (aproximadamente un 1%) debido a la utilización del único marcador disponible en ese momento (la tripsina inmunoreactiva -TIR-) dio como resultado su no inclusión en el panel de enfermedades a cribar<sup>(4)</sup>. En 2004 se empezó otro estudio piloto, en 100.000 neonatos, para el cribado expandido de metabolopatías por espectrometría de masas, que se reveló como muy positivo. La prevalencia global de las enfermedades cribadas, juntamente con el impacto positivo del tratamiento precoz de los neonatos afectados, ha conducido a una evaluación positiva y a su inclusión en el PNRN, que empezó a cribar veinticuatro metabolopatías por espectrometría de masas<sup>(1,5,7)</sup>. El desarrollo de nuevas terapias y al hallazgo de nuevos marcadores de la enfermedad justificaron un segundo estudio piloto nacional para el cribado de la fibrosis quística. Éste empezó en 2013 y el abordaje se basó en la determinación de la TIR en todos los neonatos, así como utilizar la PAP (Proteína asociada a pancreatitis) como prueba de segundo nivel. Con esta estrategia disminuyó significativamente el número de falsos positivos (en torno al

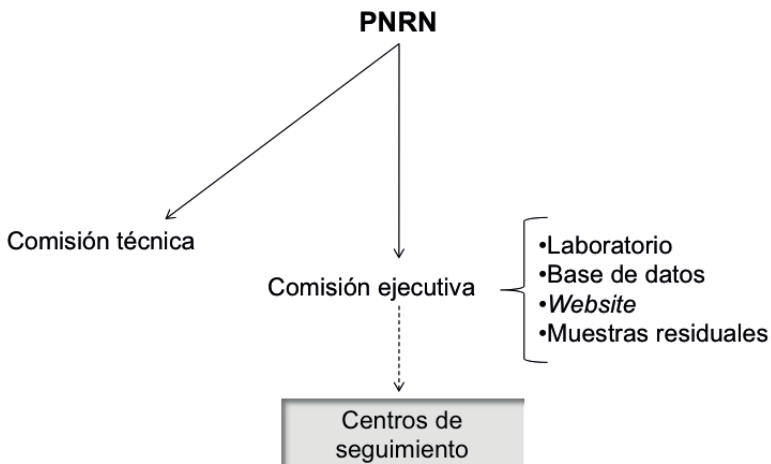
0,3%) y, por lo tanto, aumentó la especificidad, por lo que se incluyó la fibrosis quística en el panel de enfermedades a cribar en el PNRN(8). Actualmente se criban veintiséis enfermedades en el PNRN (tabla 1).

Con el fin de garantizar el cumplimiento de todos los objetivos del programa y asegurar una gestión eficaz, el PNRN tiene una organización definida que se encuentra publicada en el *Diario da Republica (DR 7276/2019)* (figura 1).

**Tabla 1**  
**Prevalencia de las enfermedades cribadas en el PNRN.**

| Enfermedades   | Positivos | Prevalencia |
|--|-----------|-------------|
| Aminoacidopatías   | 449       | 1: 5.838    |
| Fenilcetonuria   | 350       | 1: 10.867   |
| Hiperfenilalaninemia/DHPR  | 34        | 1: 36.740   |
| Enfermedad jarabe de arce  | 14        | 1: 89.227   |
| Tirosinemia tipo I   | 6         | 1: 208.196  |
| Tirosinemia tipo II/III  | 4         | 1: 312.294  |
| Homocistinuria   | 2         | 1: 624.588  |
| Hipermetioninemia (MAT II/III)   | 39        | 1: 32.030   |
| Trastornos del ciclo de la urea ciclo da ureia   | 24        | 1: 52.049   |
| Citrulinemia tipo I  | 10        | 1: 124.918  |
| Acidemia argininosuccinica   | 7         | 1: 178.454  |
| Argininemia  | 7         | 1: 178.454  |
| Acidemias orgánicas  | 89        | 1: 14.036   |
| Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa/<br>Deficiencia en holocarboxilasa sintetasa                  | 29        | 1: 43.075   |
| Acidemia Isovalérica   | 5         | 1: 249.835  |
| Acidemia propiónica  | 3         | 1: 416.392  |
| Acidemia metilmalónica (metilmalonil-CoA mutasa)/<br>Acidemia metilmalónica (metabolismo de las cobalaminas) | 24        | 1: 52.049   |
| Acidemia glutárica tipo I  | 16        | 1: 78.073   |
| Deficiencia en 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa  | 10        | 1: 124.918  |
| Acidemia Malónica  | 2         | 1: 624.588  |
| Trastornos de la $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos  | 217       | 1: 5.757    |
| MCAD (def.acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)   | 166       | 1: 7.525    |
| LCHAD (def.3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)   | 13        | 1: 96.090   |
| MADD (def. múltiple d' acil-CoA deshidrogenasas)   | 9         | 1: 138.797  |
| CUD (def. en la captación celular de la carnitina)   | 10        | 1: 124.918  |
| VLCAD (def.acil-CoA deshidrogenasa de cadenamuy larga)   | 10        | 1: 124.918  |
| CPT-1 (def. carnitina palmitoiltransferasa 1)  | 3         | 1: 416.392  |
| CPT-2 (def. carnitina palmitoiltransferasa 2)/<br>CACT (def carnitina/acilcarnitina translocasa)             | 4         | 1: 312.294  |
| SCHAD (def. L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta/media)  | 2         | 1: 624.588  |
| Total Errores Inatos del Metabolismo   | 779       | 1: 2.296    |
| Hipotiroidismo congénito   | 1.304     | 1: 2.892    |
| Fibrosis quística  | 49        | 1: 9.056    |
| Total  | 2.130     | 1: 1.122    |

**Figura 1**  
**Organización del Programa Portugués de Cribado Neonatal (PNRN).**



La organización contempla una comisión técnica y una comisión ejecutiva. La comisión ejecutiva está compuesta por tres elementos: las atribuciones de gestión de la base de datos, la *website* y el depósito de muestras residuales. Igualmente, garantiza la eficiente comunicación entre todos los intervinientes del proceso, concretamente los locales de toma de muestra, el laboratorio y los centros de seguimiento. La comisión técnica está constituida por diez participantes y tiene como funciones: el acompañamiento del desarrollo del PNRN; evaluar y presentar propuestas de mejora y desarrollo; proponer y realizar estudios costo/beneficio y costo/efectividad; proponer y dinamizar actividades de investigación; contribuir a la divulgación del PNRN.

La Unidad de Cribado Neonatal, Metabolismo y Genética (*Unidade de Rastreo Neonatal, Metabolismo e Genética* -URN-) del Departamento de Genética Humana del INSARJ, localizada en Oporto, es el laboratorio donde se analizan todas las muestras. El laboratorio actúa

coordinadamente con la comisión ejecutiva del PNRN, jugando un papel central en la articulación con los puntos de toma de muestra, los centros de seguimiento y los padres. Cuando los resultados de las pruebas están disponibles, los padres pueden descargar del portal del PNRN ([www.diagnosticoprecoce.pt](http://www.diagnosticoprecoce.pt)) el informe del cribado de su recién nacido, utilizando un código específico que es suministrado en el momento de la toma de muestra. Únicamente los resultados normales están disponibles en la web, pues todos los resultados positivos serán informados a los padres a través de un centro de seguimiento.

Presentamos a continuación los resultados y los indicadores del PNRN desde su creación.

## MÉTODOS

Actualmente, el cribado de metabolopatías es efectuado por espectrometría de masas en tándem, mientras que el hipotiroidismo congénito y la fibrosis quística se detectan a través de fluoroinmunoensaio (AutoDelfia®).

## RESULTADOS

Desde 1979 fueron cribados 3.803.313 neonatos para la fenilketonuria, 3.771.171 para el hipotiroidismo congénito, 1.249.175 por espectrometría de masas y 443.756 para la fibrosis quística. Globalmente, se confirmaron 2.130 casos para las enfermedades cribadas, lo que arroja una prevalencia conjunta de 1/1.122 (tabla 1). El hipotiroidismo congénito fue la enfermedad más prevalente, seguida por la deficiencia en la deshidrogenasa de los ácidos grasos de cadena media (MCADD), un trastorno de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos que en Portugal presenta una de las más elevadas prevalencias del mundo<sup>(9)</sup> (tabla 1).

En las tablas 2 y 3 se presenta la evolución de los datos de los indicadores de monitorización del PNRN

Del análisis de estos datos se observa una disminución muy significativa de la tasa de falsos positivos en el cribado de metabolopatías por masas en 2017, que fue consecuencia de la implementación de las pruebas de segundo nivel para metabolopatías, en concreto el 3-hidroxipropiónico, propionilglicina, metilmalónico, homocisteína total y la separación de isómeros de la C5-carnitina<sup>(10)</sup>. La tasa de falsos positivos para el cribado de la fibrosis quística está en niveles aceptables debido a la estrategia adoptada, donde se utiliza la determinación de la TIR en un abordaje inicial a todos los neonatos y la PAP como prueba de segundo nivel. Por la ley portuguesa, no es posible la utilización de pruebas de biología molecular en el cribado neonatal sin la obtención de un consentimiento informado escrito, por lo que ésta no era una opción para el cribado de la fibrosis quística.

**Tabla 2**  
**Evolución de la tasa de falsos positivos en el PNRN.**

| Año  | Neonataos cribados | Falsos positivos |                          |                   |       |
|------|--------------------|------------------|--------------------------|-------------------|-------|
|      |                    | Metabolopatías   | Hipotiroidismo congénito | Fibrosis quística | Total |
| 2013 | 82.571             | 0,19%            | 0,11%                    | -                 | 0,30% |
| 2014 | 83.100             | 0,22%            | 0,14%                    | 0,31%             | 0,67% |
| 2015 | 85.058             | 0,24%            | 0,06%                    | 0,32%             | 0,62% |
| 2016 | 87.577             | 0,23%            | 0,15%                    | 0,34%             | 0,72% |
| 2017 | 86.180             | 0,11%            | 0,11%                    | 0,28%             | 0,50% |
| 2018 | 86.827             | 0,10%            | 0,09%                    | 0,29%             | 0,48% |

**Tabla 3**  
**Evolución de la tasa de falsos positivos en el PNRN.**

| Indicador   | 2013   | 2014    | 2015   | 2016    | 2017    | 2018   |
|---|--------|---------|--------|---------|---------|--------|
| Neonatos nacidos em Portugal                                      | 82.787 | 82.367  | 85.500 | 87.093  | 86.156  | 86.973 |
| Neonataos cribados  | 82.571 | 83.100  | 85.058 | 87.577  | 86.180  | 86.827 |
| Tasa de cobertura   | 99,70% | 100,90% | 99,50% | 100,60% | 100,00% | 99,80% |
| Casos positivos detectados  | 60     | 83      | 55     | 84      | 91      | 68     |
| Porcentaje de muestras recibidas el primer día despues de la toma | 17%    | 17%     | 17%    | 19%     | 20%     | 20%    |
| Inicio promedio del tratamiento (días)                            | 10,1   | 9,9     | 9,8    | 9,8     | 10,2    | 9,9    |

Uno de los indicadores más importantes de un programa de cribado es su tasa de cobertura, que en este caso se aproxima al 100%. El PNRN se acercó muy rápido a este valor y desde 1993 se criba a más del 99% de los neonatos nacidos en Portugal. Las tasas de cobertura ligeramente superiores al 100% se justifican porque el recuento de los neonatos cribados se efectúa por la fecha de llegada al laboratorio, no por la fecha de nacimiento. Otro indicador relevante es el promedio de inicio de tratamiento, pues para muchas de las enfermedades cribadas es fundamental iniciar el tratamiento lo antes posible para lograr la mejora clínica del neonato. Considerando la fecha de toma de muestra, el transporte y el tiempo de análisis, un valor cercano a los diez días de vida es considerado óptimo y es consecuencia del esfuerzo de todos los intervinientes en el proceso. Por supuesto, este indicador es muy dependiente del tiempo de toma de la muestra y del tiempo de transporte. Éste se realiza mayoritariamente por correo y nosotros utilizamos como indicador el número de muestras que llegan al laboratorio el día siguiente de la toma, cifra que actualmente se aproxima al 20%. Es claramente un indicador para mejorar, estando previstas medidas de mejora como el empleo de sobres especiales para correo urgente.

La forma de garantizar la calidad analítica en el cribado se refleja en la participación del laboratorio en varios programas externos de calidad, como los del *Center for Disease Control and Prevention* -CDC- (EEUU), UKNEQAS (Reino Unido), RFB (Alemania) y SIMMESN (Italia). Además, el cribado del hipotiroidismo congénito y de la fibrosis quística son acreditados por la norma ISO 15189.

## DISCUSIÓN

En el futuro tenemos planteado que comience, en el último trimestre de 2020, un estudio piloto para la drepanocitosis, con el objetivo de

evaluar la realización del cribado de esta enfermedad a nivel nacional de una forma sistemática. Se está igualmente evaluando la posibilidad de estudios piloto para otras enfermedades, como la SCID (inmuno deficiencia combinada severa) o la SMA (atrofia muscular espinal).

Al largo de estos cuarenta y un años, el PNRN se viene caracterizando por su dinamismo en una búsqueda permanente por aumentar su valor en Salud Pública, intentando mejorar sus indicadores e impacto en la sociedad, atento a las recomendaciones internacionales y a las innovaciones tecnológicas y terapéuticas que puedan aportar ventajas en la detección precoz de las enfermedades.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vilarinho L *et al*. Diagnóstico precoce: resultados preliminares do rastreio metabólico alargado. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 2006. 37(5): p. 6.
2. Vilarinho L, Garcia P, Pinho e Costa P. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: relatório de 2018. 2018, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge: Porto, Portugal.
3. Osorio RV, Vilarinho L, Soares JP. Rastreio nacional da fenilcetonúria, hipotiroidismo congénito e hiperplasia congénita das suprarenais. *Acta Med Port*, 1992. 5(3): p. 131-4.
4. Vaz Osório R *et al*. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - 20 anos de rastreio neonatal. *Arq Med*, 1999. 13: p. 163 - 168.
5. Vilarinho L *et al*. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis*, 2010. 33(Suppl 3): p. S133-8.
6. Martins E *et al*. Benefícios do rastreio neonatal nas doenças da beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos. *Nascer e Crescer*, 2009. XVIII(4): p. 6.
7. Martins E *et al*. Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: the clinical relevance of an early

- diagnosis and report of four new cases. *J Inherit Metab Dis*, 2011. 34(3): p. 835-42.
8. Marcão A *et al*. Cystic Fibrosis Newborn Screening in Portugal: PAP Value in Populations with Stringent Rules for Genetic Studies. *Int. J. Neonatal Screen*, 2018. 4(4).
9. Rocha H *et al*. Birth Prevalence of Fatty Acid beta-Oxidation Disorders in Iberia. *JIMD Rep*, 2014. 16: p. 89-94.
10. Rocha H. ¿Qué hay de nuevo en el cribado neonatal de enfermedades metabólicas? *Acta Pediátrica Española*, 2015(73 (suppl)): p. 12-13.