



RESULTADOS DEL CRIBADO NEONATAL DE FIBROSIS QUÍSTICA Y ENFERMEDADES ENDOCRINOMETABÓLICAS DE CANTABRIA EN 2013

FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva grave, más frecuente en la raza blanca. Afecta a 1 de cada 3.500 nacimientos. Se caracteriza por una alteración de la función de las glándulas exocrinas que afecta a diferentes órganos, principalmente al aparato digestivo y respiratorio. Se produce un moco viscoso y espeso que obstruye los conductos de estas glándulas. El tripsinógeno es una sustancia que se produce normalmente en el páncreas y se secreta al intestino delgado, estando aumentado en el recién nacido con FQ y expresa la obstrucción de los conductos pancreáticos con reflujo de la tripsina a la sangre. La enfermedad pulmonar es la causa más frecuente de morbimortalidad en estos pacientes.

En enero del 2012 se implantó en Cantabria el programa de detección precoz de la fibrosis quística con cribado universal y su objetivo es el diagnóstico precoz que asegure un asesoramiento pediátrico temprano con medicación, nutrición y fisioterapia adecuadas que **mejore la calidad de vida** de los niños afectados.

El Programa se estructura en **3 niveles**.

En el **primer nivel del cribado o TIR 1** se realiza la extracción en sangre de TIR (tripsinógeno inmunorreactivo) en el hospital de nacimiento, a las 48 horas de vida, y su posterior determinación en el Centro Metabólico de la Facultad de Medicina.

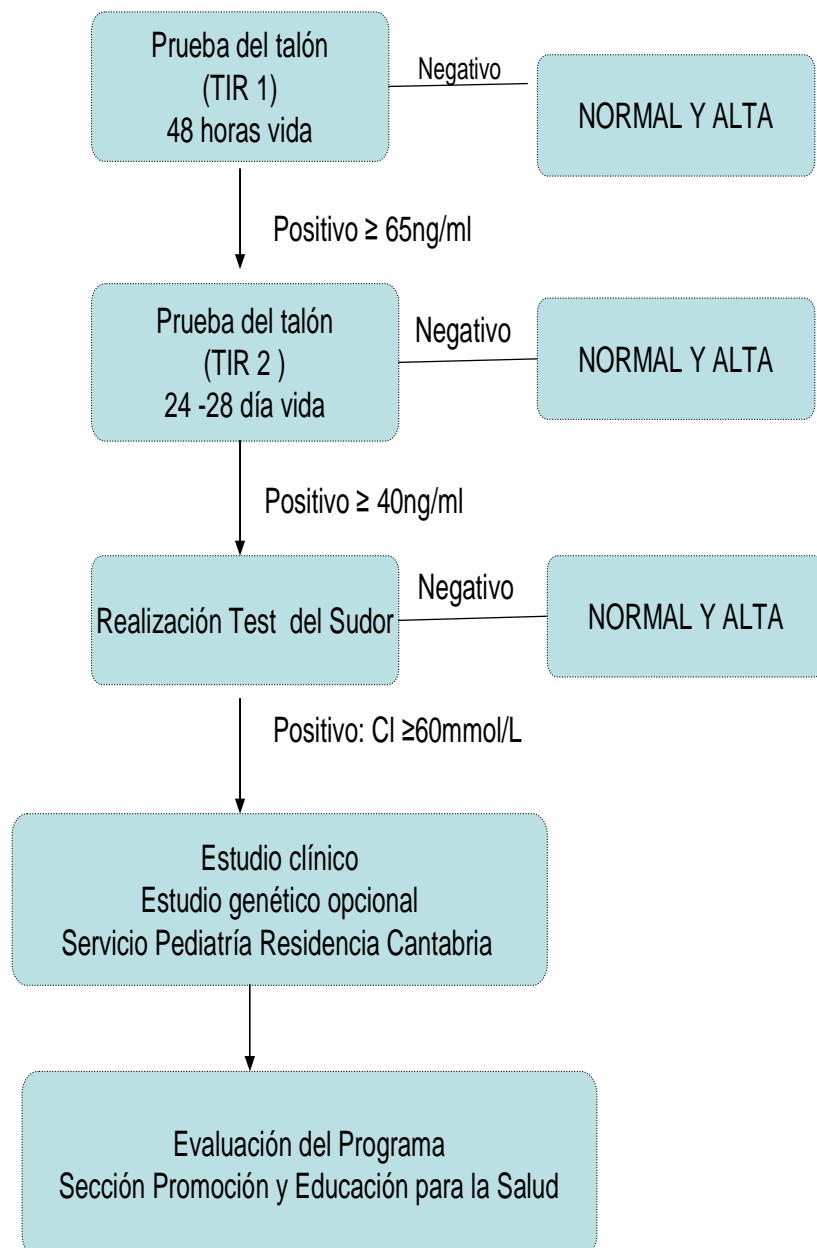
En el **segundo nivel del cribado o TIR 2** se realiza la extracción en sangre de TIR, a aquellos recién nacidos que no han superado el primer nivel de cribado. Se lleva a cabo en el Centro de Salud, entre los días 24 y 28 de vida, y su posterior determinación en el Centro Metabólico de la Facultad de Medicina.

El **tercer nivel o de confirmación diagnóstica** se realiza a los niños que no han superado el segundo nivel, mediante el test del sudor en el Servicio de Pediatría del Hospital Cantabria.

En este Servicio se lleva a cabo el seguimiento y tratamiento adecuado de los niños diagnosticados.

La **Evaluación** se realiza en la Sección de Promoción y Educación para la Salud, de la Dirección General de Salud Pública con carácter permanente e informe anual.

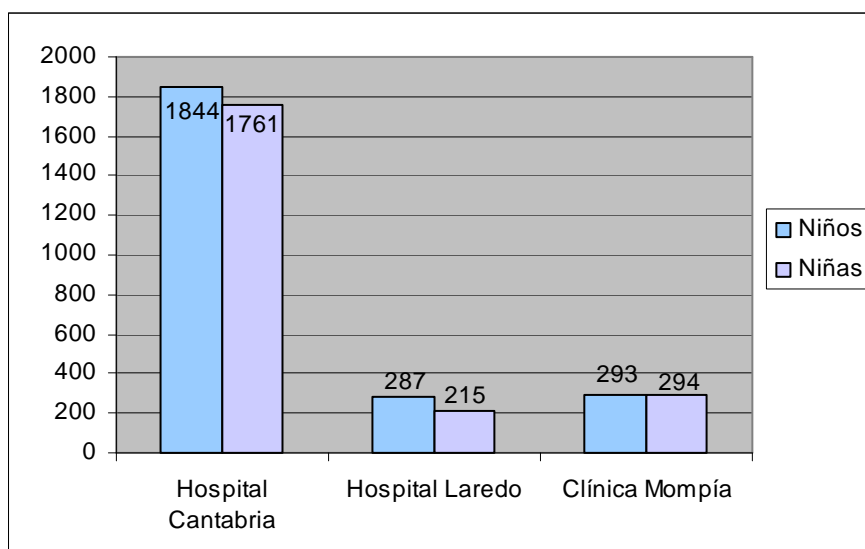
ESTRUCTURA DEL CRIBADO DE FIBROSIS QUÍSTICA EN CANTABRIA.



RESULTADOS 2013.

Durante el periodo evaluado, de enero a diciembre del 2013, se han registrado en el Programa un total de **4694 niños**, con la siguiente distribución por hospitales: 3605 en el Hospital Cantabria, 502 en el Hospital de Laredo y 587 en la Clínica Mompía. La distribución por sexo y hospital queda reflejada en el siguiente gráfico.

Distribución de recién nacidos por sexo y hospital



La **tasa de cobertura del programa** ha sido del **100%**, ya que se ha ofrecido a todos los recién nacidos, superando el objetivo marcado ($\geq 95\%$). Hacemos constar que se han realizado cribado 42 niños procedentes de otras Comunidades Autónomas, con el siguiente desglose: Asturias 6, Barcelona 1, Bizkaia 6, Burgos 4, Madrid 12, Málaga 1, Palencia 8, Santa Cruz de Tenerife 1, Valladolid 2, y Zamora 1.

PRIMER NIVEL DEL CRIBADO O TIR 1.

1. Tasa de participación en el primer nivel.

Del total de niños (4694) hay 10 niños que no inician el Programa: 5 por proceder de otra Comunidad Autónoma donde ya han sido estudiados y 5 por fallecimiento. Por tanto inician el Programa **4684 niños y se realiza la determinación del TIR 1 a todos los niños.**

En las siguientes tablas podemos observar como el 100% de los recién nacidos participaron en el primer nivel de cribado, cumpliendo con el objetivo marcado ($\geq 95\%$).

	H. Cantabria	H. Laredo	C. Mompía	Total
Tasa de participación	3596 100%	501 100%	587 100%	4684 100%

La participación desglosada por sexos se detalla en la siguiente tabla:

	H. Cantabria		H. Laredo		C. Mompía		Total	
	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas
Tasa de participación	1838 100%	1758 100%	286 100%	215 100%	293 100%	294 100%	2417 100%	2267 100%

2. Tasa de participantes con test válido.

El porcentaje de niños con el TIR 1 válido, es decir con muestra bien recogida y resultado válido, fue del 100% en todos los hospitales, superando el objetivo marcado del 97%.

	H. Cantabria	H. Laredo	C. Mompía	Total
Tasa test válido	3596 100%	501 100%	587 100%	4684 100%

3. Tasa de test positivos.

En la tabla siguiente se muestra el porcentaje de **niños con TIR 1 patológico (positivo) respecto al total de niños con TIR 1 válido (realizado)**. El objetivo marcado para este indicador es que sea \leq al 1%. A nivel global ha resultado ligeramente elevado (1,18%) y por hospitales se ha cumplido en la Clínica Mompía y ha resultado discretamente elevado en el Hospital Cantabria y en el Hospital de Laredo. El año pasado se atribuyó el exceso de positivos en el H. de Laredo a que las muestras se tomaron precozmente. Aunque este hecho se ha subsanado este año, y se ha comprobado, el porcentaje de positividad en el H. de Laredo sigue siendo elevado.

Niños/as	H. Cantabria	H. Laredo	C. Mompía	Total
Tasa test positivos	41/3596 1,14%	11/501 2,2%	3/587 0,51%	55/4684 1,18%

En la Tabla siguiente vemos la **distribución del TIR 1 positivo por sexo y hospital**. Ninguna diferencia por sexos es estadísticamente significativa.

	H. Cantabria		H. Laredo		C. Mompía		Total	
	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas
Tasa de test positivos	18/1838 0,98%	23/1758 1,31%	7/286 2,45%	4/215 1,86%	0/293 0%	3/294 1,02%	25/2417 1,04%	30/2267 1,33%

4. Tiempo de demora entre la realización del TIR 1 (extracción de la muestra) y la notificación de su resultado.

La mediana del tiempo transcurrido en días, entre la realización del TIR 1 y la notificación del resultado, cuando es positivo, fue **5 días**, cumpliéndose el objetivo marcado ≤ 8 días. En la siguiente tabla vemos este indicador desglosado según hospital de nacimiento, cumpliéndose en todos ellos el objetivo.

	H. Cantabria	H. Laredo	C. Mompía	Total
Mediana (días)	5 días	5 días	4 días	5 días

5. Tasa de participantes con tiempo de demora adecuado entre el TIR 1 y la notificación del resultado.

El objetivo marcado para este indicador, que cuantifica el porcentaje de niños con tiempo de demora adecuado entre la extracción del TIR1 que posteriormente resulta patológico y su notificación, es que sea igual o superior al 95%, está próximo a alcanzarse, **92,73%**. Si lo desglosamos por hospitales, vemos que no se cumple en el Hospital Cantabria (cuatro niños en los que se notifica a los 9-10 días que coincidieron en puente o vacaciones).

	H. Cantabria	H. Laredo	C. Mompía	Total
Tasa de participantes con tiempo de demora adecuado	37/41 (90,24%)	11/11 (100%)	3/3 (100%)	51/55 (92,73%)

SEGUNDO NIVEL DEL CRIBADO O TIR 2.

1. Tasa de participación.

El porcentaje de niños que dieron positivo en el primer nivel de cribado y se realizaron TIR 2 fue del **100%**, cumpliendo el objetivo marcado ($\geq 95\%$).

	H. Cantabria	H. Laredo	C. Mompía:	Total:
Tasa de participación	41 (100%)	11 (100%)	3 (100%)	55 (100%)

En la siguiente tabla vemos la participación por sexo y hospital en el segundo nivel.

	H. Cantabria		H. Laredo		C. Mompía		Total	
	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas	Niños	Niñas
Tasa de participación	18 (100%)	23 (100%)	7 (100%)	4 (100%)	0 No aplicable	3 (100%)	25 (100%)	30 (100%)

2. Tasa de participantes con test válido.

El porcentaje de niños con el TIR 2 válido, es decir con muestra bien recogida y resultado válido, fue del **100% en todos los hospitales**, superando el objetivo marcado del 97%.

	H. Cantabria	H. Laredo	C. Mompía	Total
Tasa test válido	41 (100%)	11 (100%)	3 (100%)	55 (100%)

3. Tasa de test positivos.

En la siguiente tabla se muestra el porcentaje de niños con TIR 2 positivo respecto al total de niños con TIR 2 realizado. El objetivo marcado para este indicador es menor o igual al 20%. Se ha cumplido a nivel global (**20%**), pero desglosado por centros, los niños asignados al H. Cantabria y la C. Mompía, están por encima del objetivo marcado (ver tabla de positivos). En la Clínica Mompía es debido a que la extracción de la muestra del TIR 2 se la realizó el pediatra precozmente (a los 23 días) a una niña nacida en esa clínica. La extracción precoz puede dar lugar a falsos positivos. En el H. Cantabria, no se han realizado extracciones precoces; su mayor tasa de positividad podría deberse a que incluyen recién nacidos prematuros (cuatro de los diez positivos) que aunque se realicen el TIR 2 a los 28 días de edad postnatal, para ellos es una edad inferior.

	H. Cantabria	H. Laredo	C. Mompía	Total
Tasa test positivos en el TIR 2	10/41 (24,39%)	0/11 (0%)	1/3 (33,33%)	11/55 (20%)

4. Tiempo de demora entre la realización del TIR 2 y la notificación de su resultado.

La mediana del tiempo transcurrido en días, entre la extracción de la muestra para el TIR 2 y la notificación de su resultado, cuando éste es positivo, fue de **5 días**, cumpliéndose el objetivo marcado de no superar los 8 días. En la tabla siguiente podemos ver este indicador desglosado según el hospital de nacimiento, cumpliéndose en todos el objetivo.

	H. Cantabria	H. Laredo	C. Mompía	Total
Mediana (días)	4,5 días	0 días	7 días	5 días

5. Tasa de participantes con tiempo de demora adecuado entre el TIR 2 y la notificación del resultado.

El objetivo marcado para este indicador, que cuantifica el porcentaje de niños con tiempo de demora adecuado entre la extracción del TIR 2 que posteriormente resulta patológico y su notificación, es que sea igual o superior al 95%, y se alcanza tanto a nivel global como desglosado por hospitales.

	H. Cantabria	H. Laredo	C. Mompía	Total
Tasa de participación	10/10 (100%)	0/0 (No aplicable)	1/1 (100%)	11/11 (100%)

En la siguiente tabla se presentan los resultados del primer y segundo nivel (participación y positividad del TIR 1 y TIR 2) desglosado por años y hospital de nacimiento.

Resultados del primer y segundo nivel

	Año	Nº RN	Tasa participación TIR 1	Tasa positivos TIR 1	Tasa participación TIR 2	Tasa positivos TIR 2
Hospital Cantabria	2012	3.809	99,7	0,9	97	18,8
	2013	3.605	100	1,1	100	24,4
Hospital Laredo	2012	526	100	2,3	100	16,7
	2013	502	100	2,2	100	0
Clínica Mompía	2012	607	99,8	1	100	50
	2013	587	100	0,5	100	33,3
Total Cantabria	2012	4.942	99,8	1,03	98	22
	2013	4.694	100	1,2	100	20
Objetivo			≥ 95%	≤ 1 %	≥ 95%	≤ 20%

TERCER NIVEL DE CRIBADO O DE CONFIRMACION DIAGNÓSTICA.

1. Tasa de participación.

El porcentaje de niños con TIR 2 positivo que acudieron al tercer nivel de cribado para la confirmación diagnóstica fue del 100%. En dos niños no se pudo realizar el test del sudor porque no sudaban; se realizó test genético con resultado normal.

	H. Cantabria	H. Laredo	C. Mompía	Total
Tasa de participación	10 (100%)	0/0 (No aplicable)	1 (100%)	11 (100%)

2. Tiempo de demora entre el segundo nivel de cribado y la confirmación diagnóstica.

La mediana, en días, del tiempo transcurrido entre el resultado del TIR 2 patológico y la **realización** del test del sudor (la primera de las pruebas si necesitó varias) a nivel global es de 1 día, estando dentro del objetivo establecido menor o igual a 15 días. Si lo desglosamos por hospitales en todos ellos se cumple este objetivo. En la niña procedente de la Clínica Mompía, se retrasó la realización del test del sudor a los 15 días, por enfermedad intercurrente de la niña (varicela).

	H. Cantabria	H. Laredo	C. Mompía	Total
Mediana (días)	1 día	0 días	15 días	1 día

3. Tasa de participantes con tiempo de demora adecuado entre el cribado y el diagnóstico.

El porcentaje de niños con un tiempo de demora adecuado, es decir igual o inferior a 15 días, entre el resultado del TIR 2 patológico y la realización del test del sudor fue del 90,9%, no cumpliendo el objetivo marcado (mayor o igual al 95%). Si lo analizamos por hospitales este objetivo no se cumple en el Hospital Cantabria por un niño, cuyo primer test se demoró 26 días, lo cual tuvo una causa justificada, prematuridad (29 semanas). No cumplir este objetivo no es atribuible a una deficiencia del sistema de salud sino a la patología propia del niño (no sudar) que impidió realizárselo a tiempo.

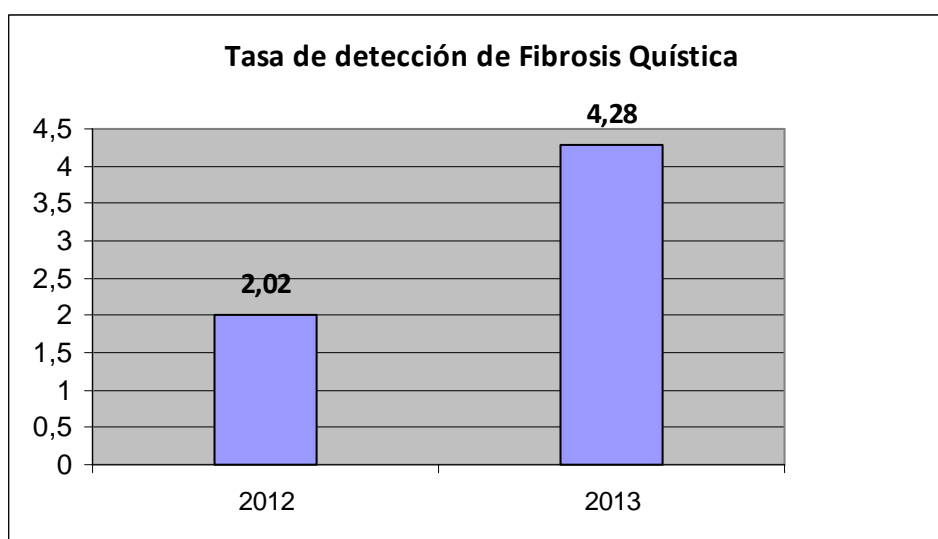
	H. Cantabria	H. Laredo	C. Mompía	Total
Tasa de participación con tiempo de demora adecuado	9/10 (90%)	0/0 (No aplicable)	1/1 100%	10/11 90,9%

4. Tasa de detección de fibrosis quística.

La tasa de detección de fibrosis quística es de **4,28/10.000** superando la tasa esperable (2,8/10.000).

De los 9 niños en los que se realizó el test del sudor, 2 fueron positivos y el test genético les confirmó, uno como homocigoto para la mutación deltaF508, y el otro heterocigoto doble delta F508/I507. En el caso del niño homocigoto el test de sudor dio una cifra de 114 mmol/l, y en el heterocigoto 103 mmol/l, es decir, ambos en el rango patológico (≥ 60 mmol/l). Se trata de un niño y una niña nacidos en el Hospital Cantabria. En otros dos niños que no sudaban, se realizó test genético con resultado normal.

La tasa de detección de fibrosis quística desde el inicio del Programa se observa en la siguiente figura.



5. Valor predictivo positivo.

De los 11 niños estudiados, 9 con test del sudor y 2 con test genético, 2 fueron positivos siendo por tanto el VPP del **18,18%** cumpliéndose el objetivo (objetivo $\geq 10\%$).

CUARTO NIVEL DE CRIBADO O TRATAMIENTO.

1. Tiempo de demora entre el diagnóstico de fibrosis quística y la primera intervención terapéutica.

El tiempo de demora fue de **0 días**, puesto que el mismo día que se les realizó el test del sudor y se confirmó que era patológico, recibieron la primera intervención terapéutica. Por lo tanto se consiguió el objetivo establecido de no superar en 15 días el tiempo de demora entre el diagnóstico y el tratamiento.

2. Tasa de niños diagnosticados de fibrosis quística con tiempo de demora adecuado entre el diagnóstico y la primera intervención terapéutica.

Esta tasa fue del **100%** dado que los dos niños que precisaron tratamiento, el tiempo de demora estuvo por debajo de 15 días.

CONCLUSIONES.

1. En todos los niveles se han cumplido los objetivos de participación.
2. La tasa de positividad en el TIR1 supera ligeramente el objetivo (1,18% en vez de $\leq 1\%$) atribuible sobre todo al exceso de positivos en el Hospital de Laredo (2,2%).
3. La tasa de positividad del TIR2 entra dentro del objetivo marcado a nivel global ($\leq 20\%$), a pesar de un exceso en el Hospital Cantabria y la Clínica Mompía, cuya explicación se detalla en el texto.
4. Los tiempos de demora en los niveles de TIR 1 y 2 se cumplen en su mayoría, con la excepción de una pequeña diferencia (92,73 % en vez de $\geq 95\%$) en el porcentaje de participantes con tiempo de demora menor de 8 días entre el TIR 1 y la notificación del resultado, atribuible a 4 niños del Hospital Cantabria en que se retrasó la notificación por puente o vacaciones.
5. En el tercer nivel de cribado (test del sudor) se han cumplido todos los objetivos salvo la tasa de participantes con tiempo de demora adecuado, que fue del 90,9% en vez del objetivo recomendado $\geq 95\%$ por un único niño del Hospital Cantabria que se lo hizo tarde debido a que no sudaba porque era prematuro.
6. La tasa de detección ha superado la esperada (4,28/10.000 en vez de 2,8/10.000), correspondiendo a dos niños diagnosticados de la enfermedad (un homocigoto y un heterocigoto doble). Pero como se trata de cifras pequeñas este exceso no es significativo y puede variar de un año a otro.
7. En el cuarto nivel (tratamiento) se cumplieron todos los objetivos.

HIPOTIROIDISMO Y FENILCETONURIA.

Estas dos enfermedades se someten a cribado desde hace décadas. Este año se han realizado las modificaciones informáticas en la evaluación del Programa que anunciábamos en la memoria del año pasado, ampliando el número de indicadores.

I. HIPOTIROIDISMO.

Se han detectado 20 casos de hipotiroidismo, correspondiendo 3 a hipotiroidismo congénito, 6 a hipertirotropinemia y 11 a hipotiroxinemia.

- 1 La tasa de detección de hipotiroidismo congénito** ha sido de 0,6/1.000, siendo la tasa esperable de 0,4/1.000. Los casos detectados se corresponden con 3 niños (dos niñas y un niño), a los cuales se les realiza ecografía y gammagrafía, confirmándose una ectopia sublingual, una hipoplasia tiroidea y una agenesia tiroidea.
- 2. La edad en la extracción de la muestra** (mediana) es de 2 días, cumpliendo lo recomendado de realizar la extracción de sangre antes de las 72 horas.
- 3. El intervalo de días (tiempo de demora) entre la extracción de la muestra y la recepción en el laboratorio** (mediana) es de 2 días, cumpliendo el objetivo (≤ 4 días).
- 4. El intervalo de días (tiempo de demora) entre la recepción en el laboratorio y el resultado** (mediana) es de 2 días, cumpliendo el objetivo (≤ 3 días).
- 5. La edad en la detección del hipotiroidismo** (mediana) es de 7 días, cumpliendo el objetivo (≤ 15 días).
- 6. La media en el inicio de tratamiento** ha sido de 7,6 días, cumpliendo el objetivo (≤ 15 días). El seguimiento de los 3 casos se realiza en el hospital Cantabria en la consulta de Endocrinología Pediátrica.

De los 6 casos detectados de **hipertirotropinemia**, ninguno de ellos ha precisado tratamiento. En un caso se ha solicitado repetir en la misma muestra y en otra nueva, resultando ambas normales.

Dado que en nuestra Comunidad se realiza la determinación de Tiroxina total (T4) a todos los recién nacidos, se diagnostican un número importante de **hipotiroxinemias** en niños con bajo peso o pocas semanas de gestación. En el año 2013 se han detectado 11 hipotiroxinemias neonatales. De estos 11 niños, 3 presentaban un peso por debajo de 1.000

grs., 3 entre 1.000 y 1.200 grs., y los restantes con peso por encima de 2.000 grs. Todos han sido controlados en el Hospital Cantabria y se sabe que en algunos casos, no en todos, se ha iniciado tratamiento transitorio hasta la normalización.

II. FENILCETONURIA

1. **La tasa de detección de la fenilcetonuria** ha sido de 0/1.000 ya que no se ha diagnosticado ninguno, lo cual es de esperar pues con la prevalencia descrita en la bibliografía de elevación de la fenilalanina (1/6.000 RN) en Cantabria esperaríamos un caso cada 1 ó 2 años.
2. Se han detectado 2 casos de Hiperfenilalaninemia en 2 niñas gemelas, hermanas de otros 3 niños ya diagnosticados. Los valores de Fenilalanina, aunque estaban elevados, no alcanzaban el umbral de necesitar tratamiento, por lo cual se les mantuvo en controles periódicos pero sin tratamiento alguno.
3. **La edad en la extracción de la muestra** (mediana) fue de 5 días, cumpliendo lo recomendado de realizar la extracción de sangre entre los 5 y 10 días de vida.
4. **El intervalo de días (tiempo de demora) entre la extracción de la muestra y la recepción en el laboratorio** (mediana) es de 2 días, cumpliendo el objetivo (≤ 4 días).
5. **El intervalo de días (tiempo de demora) entre la recepción en el laboratorio y el resultado** (mediana) es de 5 días. Para la técnica analítica que se usa en Cantabria (cromatografía en capa fina) no hay objetivo especificado pero 5 días es una demora lógica.
6. **La edad en la detección de la hiperfenilalaninemia** (mediana) es de 13 días cumpliendo el objetivo (≤ 15 días).

Se ha producido también un caso de Tirosinemia en una niña melliza de un varón nacido a las 34 semanas. Se le administra vitamina C durante unos días, normalizándose los valores. Como en años anteriores se trata de una Tirosinemia Neonatal Transitoria que remite en unas semanas.

III. CONCLUSIONES.

En estos programas se han cumplido todos los objetivos.

TEMAS PENDIENTES.

- Entre 2014 y 2015 deberemos ampliar, por acuerdo del Consejo Interterritorial, el cribado metabólico a 7 enfermedades: las actuales más la anemia falciforme, deficiencia de acil-Co-A deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3 hidroxiacil-Co-A deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), y Acidemia Glutárica tipo 1 (AG1). Esta ampliación debe conveniarse con la Comunidad Autónoma de Euskadi y con la Universidad de Cantabria, y generará una carga importante extra de trabajo en la Sección.
- Tenemos que esforzarnos por mejorar la comunicación entre los hospitales cuando un recién nacido se traslada, y entre la Unidad de Seguimiento (Servicio de Pediatría del HUMV) y el Centro Metabólico respecto a la continuidad asistencial y el buen flujo de información.

Queremos mostrar nuestro **agradecimiento** a todos los profesionales participantes en este programa por su colaboración y los buenos resultados obtenidos.

Ana Eguiraun Sande.
Centro Metabólico Universidad Cantabria

Álvaro González de Aledo; M^a Lourdes del Barrio Gómez; M^a Antonia Muñoz Lavín; Inmaculada
Fernández Jiménez
Sección de Promoción y Educación para la Salud
Consejería de Sanidad y Servicios Sociales
27 de mayo de 2014