

# Tema 20.3. Cribados

- Cáncer de colon
- Cribado neonatal
- Cribado prenatal de aneuploidías



**Dudas** en los:

Foros o

**WhatsApp** al **653 82 62 03**



<http://formaciontecnicolaboratorio.com/>



[@Contraste Fases](#)



[Contrastedefases](#)



## DEFINICIÓN DE “CRIBADO”

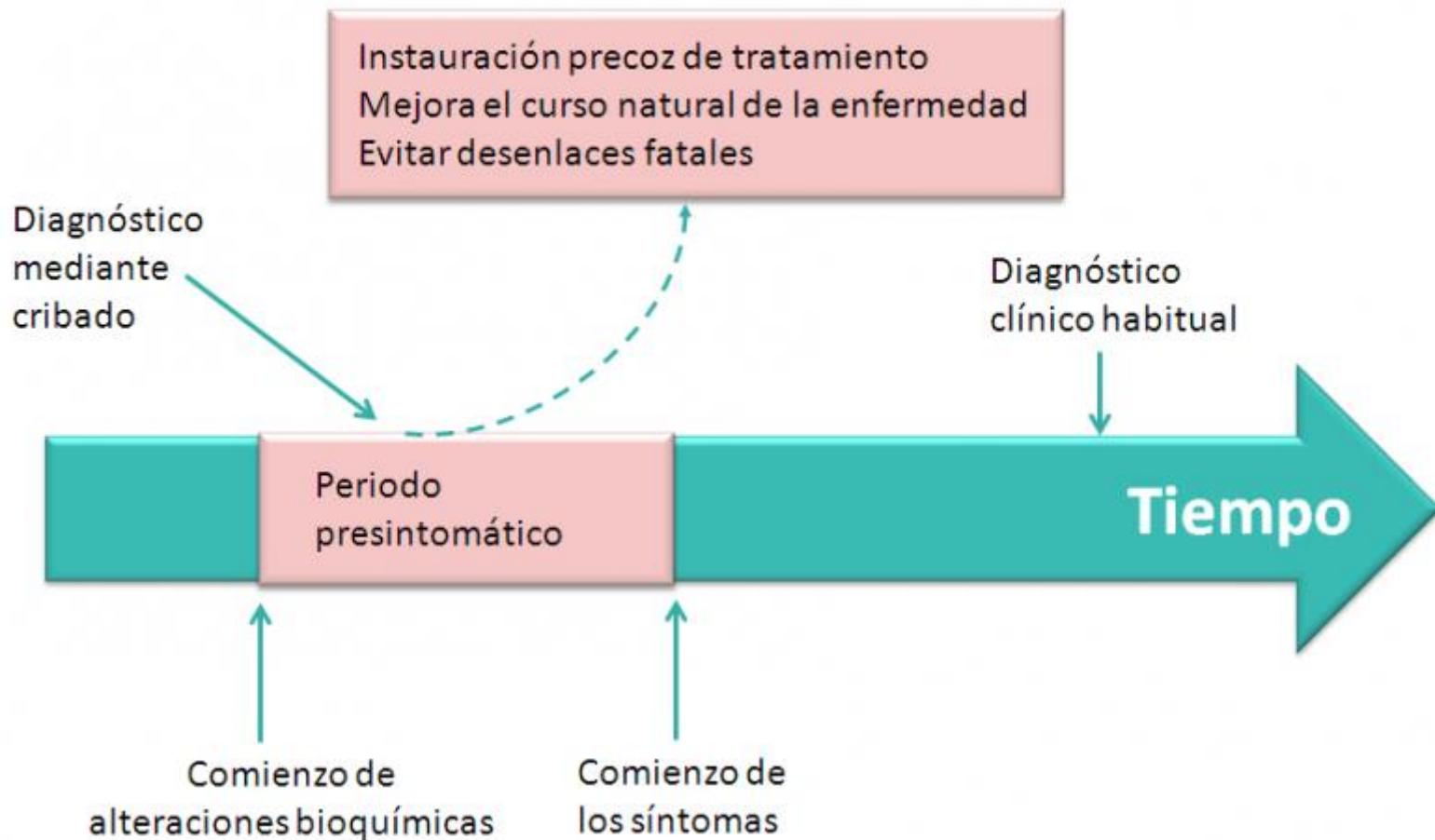
«Estrategia aplicada sobre una población para detectar una enfermedad en individuos sin signos o síntomas de esa enfermedad»

### REQUISITOS de la enfermedad a cribar (criterios de Wilson y Jungner. 1968):

- Constituir un importante **problema de salud pública**: elevada prevalencia, elevada morbilidad, mortalidad, y complicaciones.
- Existir una **fase preclínica (o de latencia)** en la historia natural de la enfermedad, de duración prolongada y durante la cual la detección de la enfermedad suponga una mejoría en su pronóstico.
- Existir una **prueba de cribado** (alta sensibilidad y especificidad, fiabilidad y reproducibilidad).
- La prueba además ha de ser barata, segura, con pocos efectos adversos y aceptable por la población general.
- Enfermedad con **tratamiento y/o mejora del pronóstico** tras diagnóstico
- La **eficacia** del cribado ha debido ser demostrada en un ensayo clínico previo aleatorizado

Ejemplos: cribado neonatal de diversas enfermedades (prueba del talón), cribado de cáncer de colon, cribado de aneuploidías en embarazadas, O’Sullivan en embarazadas, etc

## DEFINICIÓN DE “CRIBADO”

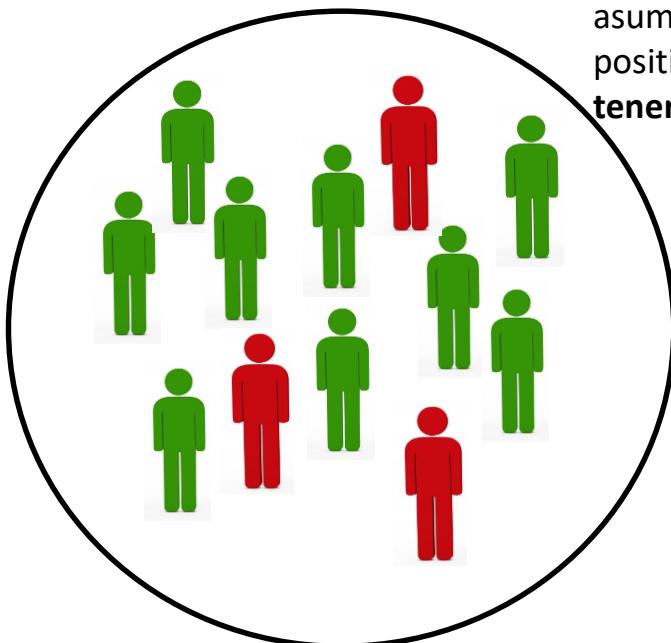


## DEFINICIÓN DE “CRIBADO”. También denominadas PRUEBAS DE PRESUNCIÓN.

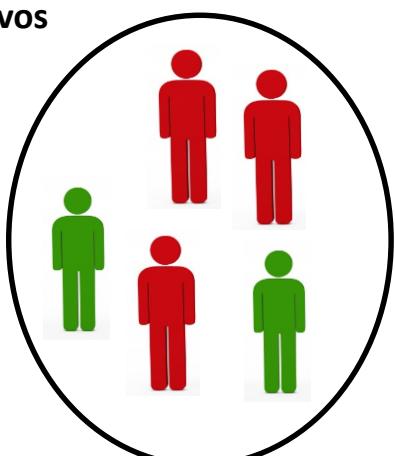


### 1) Prueba muy sensible.

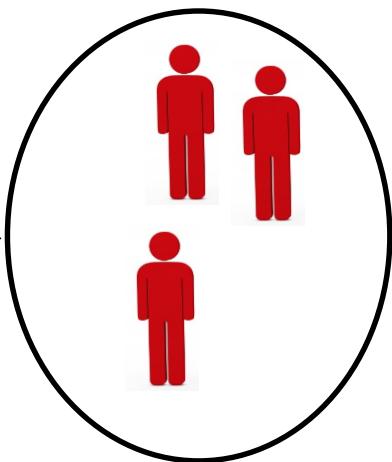
No se puede escapar ningún enfermo. Se asume que haya falsos positivos. **No debería tener falsos negativos**



**2) Prueba muy específica.** Es la que da el diagnóstico definitivo (no la da la prueba de cribado).



2



La población a cribar debe estar definida (criterios de inclusión y/o exclusión)

## CRIBADO DE CÁNCER DE CÓLON

Reúne los anteriores requisitos :

- **Importante problema sanitario** por su elevada incidencia y morbimortalidad asociada. 2.400 casos nuevos al año, 2<sup>a</sup> causa de muerte por cáncer. Una de cada veinte personas desarrollará esta enfermedad a lo largo de su vida. Es el segundo tumor más frecuente. Uno de cada 6 tumores diagnosticados en Asturias es de colon o recto.
- Su **historia natural** es **conocida**: el proceso de transformación de mucosa sana a carcinoma, pasando por la etapa de adenoma dura entre 8-10 años; también se acepta que son muy pocos los tumores que aparecen sin haber estado precedidos de un pólipos adenomatosos.
- Las **pruebas de cribado utilizadas son válidas, baratas y con pocos riesgos** (Test de sangre oculta en heces o TSOH). 
- El **pronóstico y supervivencia** en este tipo de tumor tiene mucha **relación con el estadio en el momento del diagnóstico**, siendo proporcionalmente mayores e incluso es posible la curación si se diagnostican en fase precoz.
- Se han diseñado diferentes ensayos clínicos con distintas técnicas de cribado, disponiéndose en la actualidad de datos sobre su eficacia, efectividad, seguridad y aceptabilidad por la población general.

# CRIBADO DE CÁNCER DE CÓLON

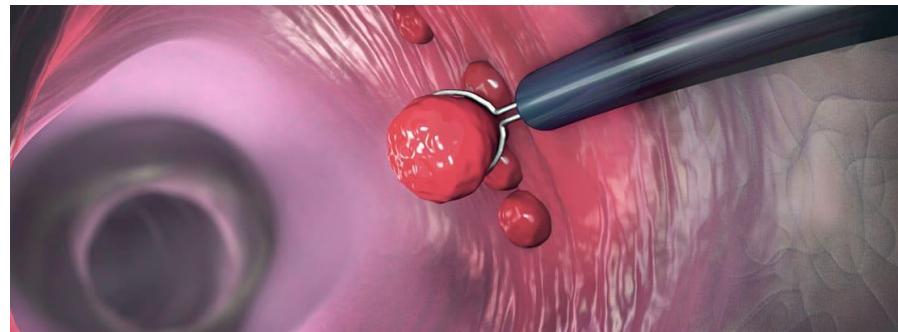
Población a cribar:

- Sin antecedentes familiares ni personales para el desarrollo del cáncer colorrectal
- Hombres y mujeres 50 a 69 años, ambos inclusive
- Excluidos: enfermedades digestivas (Servicio Digestivo), cáncer hereditario (consejo genético)

## Cribado BIANUAL

Prueba de cribado: Test de sangre oculta (inmunoensayo)

Prueba confirmatoria: biopsia



# CRIBADO NEONATAL

Hipotiroidismo congénito (\*)

Hiperplasia suprarrenal congénita

Fibrosis quística (\*)

Anemia falciforme (\*)

## Errores congénitos del metabolismo de ácidos grasos

Deficiencia primaria de carnitina.

Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media. (\*)

Deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. (\*)

Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga

Deficiencia de proteína trifuncional.

## Errores congénitos del metabolismo de aminoácidos

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.

Tirosinemia tipo I.

Aciduria argininosuccínica

Citrulinemia

Fenilcetonuria (\*) y defecto cofactor BH4

Homocistinuria

## Errores congénitos del metabolismo de ácidos orgánicos

Aciduria glutárica tipo I. (\*)

Aciduria 3-hidroxi-3-metil glutárica.

Acidemia isovalérica.

Deficiencia de beta-cetotiolasa.

Acidemias metil malónicas: Cbl A, B, C, D, Mut.

Acidemia propiónica.

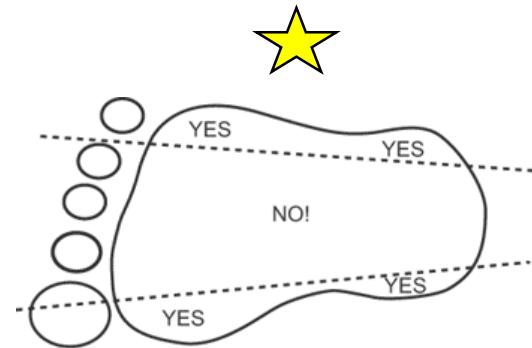


(\*) forman parte de la cartera común  
básica del SNS

## CRIBADO NEONATAL

### Toma de muestra

- Información a los padres o tutores legales del niño sobre el programa de cribado (Tasa de participación 99,9%)
- El niño/a **no debe estar en ayunas.**
- La extracción de la muestra se hace **entre las 48 y las 72 horas desde el nacimiento.**
- Punción del talón (sangre capilar), desecada **sobre un papel de filtro (papel Whatman® 903).**
- Nunca deben utilizarse antisépticos iodados. Clorhexidina
- Repetir cribado a la 3<sup>a</sup> semana (2<sup>a</sup>-4<sup>a</sup>) a niños con: **muy bajo peso al nacimiento (1500 g), partos múltiples monocigóticos, transfusión sanguínea, nutrición parenteral, edad gestacional al nacimiento ≤ 32 semanas, hiperbilirrubinemia y enfermos críticos.** Pueden dar falsos negativos en el primer cribado
- Anotar si ha recibido transfusión



*Prueba del talón:  
Con lanceta esteril:  
profundidad inferior a 2 mm.*



## CRIBADO NEONATAL

### Hipotiroidismo congénito

-Prevalencia: 1/2000 - 1/3000 recién nacidos vivos



Cretinism



HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO:  
RETARDO FÍSICO Y MENTAL

**-Si no se trata, tiene graves consecuencias** (retraso del crecimiento y retraso mental, entre otras). El daño cerebral puede producirse en las primeras semanas de vida, y ser irreversible antes de que haya evidencias de la enfermedad.



**-Prueba de cribado:** determinación de TSH en sangre de papel desecado (Fluroinmunoanálisis [DELFIA] ). Punto de corte: 10 $\mu$  U/mL en sangre total. Si  $> 25\mu$  U/mL se procede al estudio de confirmación diagnóstica. Entre 10 y 25 $\mu$  U/mL se procede a una segunda determinación

**-Confirmación:** TSH y FT4 en suero. Como estudios complementarios también se pueden determinar: Tiroglobulina (Tg) y Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (antiTPO) y bloqueantes de la TSH (antiRTSH)

**-Tratamiento:** tiroxina

## CRIBADO NEONATAL

### Fenilcetonuria

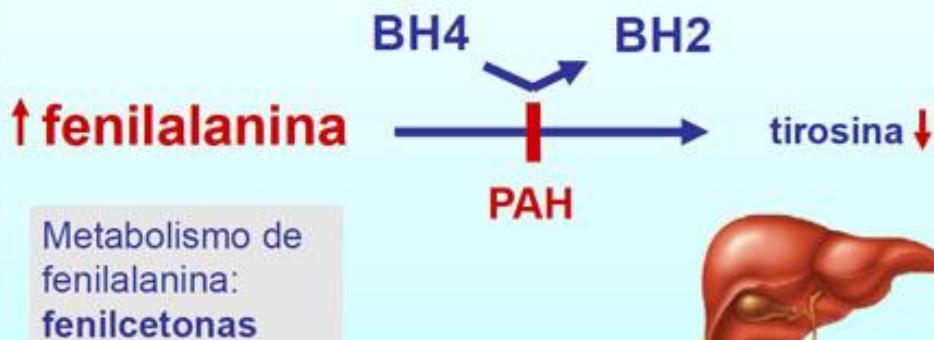
-Prevalencia: 1/10.000 - 1/15.000 recién nacidos vivos



-**Enfermedad genética**, de transmisión autosómica recesiva, cuyo origen está en una mutación del gen de la **fenilalanin-hidroxilasa (PAH)** que provoca una reducción de la conversión de la fenilalanina en tirosina. El resultado son unos niveles elevados de fenilalanina en sangre que son tóxicos para el cerebro.

## Fenilcetonuria

### PKU



-Para evitar los falsos negativos es necesario que el paciente reciba una adecuada ingesta proteica.

-Falsos positivos en pacientes con nutrición parenteral.

## CRIBADO NEONATAL

### Fenilcetonuria

-Las **manifestaciones clínicas** dependen de los niveles de fenilalanina alcanzados y de la tolerancia a la fenilalanina en la dieta. Cuando no se trata, la forma grave o fenilcetonuria clásica desarrolla un retraso mental y motor grave, que comienza a ponerse de manifiesto a partir de los 6 meses de edad. Otros síntomas son epilepsia, eccema, hiperactividad, rasgos psicóticos, automutilaciones y agresividad. Hay formas menos graves que cursan con disfunción cerebral (disminución de la capacidad de concentración, mal rendimiento escolar...).

★ -**Prueba de cribado:** determinación de **fenilalanina** en sangre de papel desecado por **espectrometría de masas en tandem MS/MS**. La cuantificación del ratio Phe/Tyr tiene mayor eficacia diagnóstica que la sola medición de Phe. **Prueba de confirmación** bioquímica se realiza mediante la **cuantificación de fenilalanina** en suero por **cromatografía de intercambio catiónico**. El **diagnóstico definitivo** se realiza mediante el estudio de **mutaciones del gen PAH**

-El tratamiento es dietético. Permite el desarrollo neurológico normal de los pacientes tratados.



DMEDICINA.com  
Salud y bienestar

### DIETA PKU

#### ALIMENTOS PROHIBIDOS

CARNES  
AVES  
PESCADOS  
HUEVOS  
LECHE

#### ALIMENTOS CONTROLADOS

CEREALES  
PAPILLA DE CEREALES  
CALDO DE CARNE  
LEGUMBRES

#### ALIMENTOS LIBRES

AZÚCAR  
ACEITES  
MANTEQUILLA  
FRUTAS  
VEGETALES

## CRIBADO NEONATAL

Ojo: si el niño ha sido sometido a transfusión, esperar 90 días para realizar el cribado.

### Anemia células falciforme

-**Mayor frecuencia** en la población negra de África Ecuatorial, donde la mutación afecta hasta a un 40% de la población. En Europa existe una gran variabilidad en la prevalencia

-La drepanocitosis o anemia de células falciformes (AF) es la forma más frecuente y mejor conocida de hemoglobinopatía estructural y se debe a una alteración genética de la hemoglobina, que se transmite con **herencia autosómica recesiva** y se caracteriza por la presencia de hemoglobina S.

-Las **manifestaciones clínicas** en homocigotos y dobles heterocigotos, comienzan en los primeros meses de vida (4-6 meses) y cursa con anemia hemolítica crónica y amplia variedad de episodios vasooclusivos y sus consecuencias (isquemia tisular e infartos), así como predisposición a infecciones, con importante morbilidad y mortalidad tempranas. Las infecciones son las principales responsables de la muerte en niños/as de 1 a 3 años (*S. pneumoniae* y *H. influenzae*).

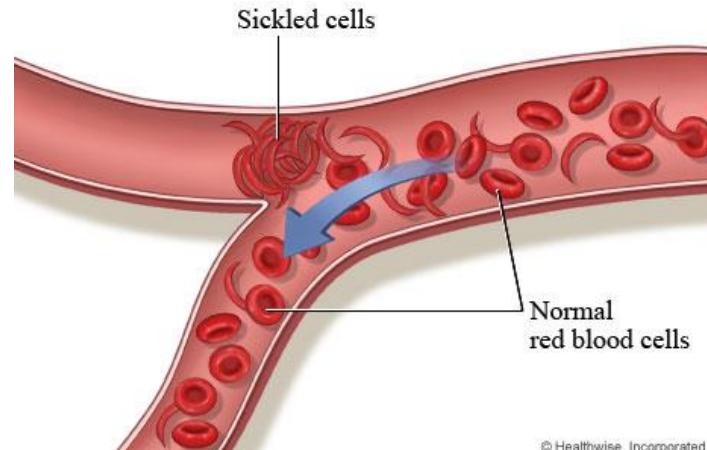


Glóbulo rojo normal



Glóbulo rojo en forma de hoz

KidHealth® All rights reserved.



© Healthwise, Incorporated

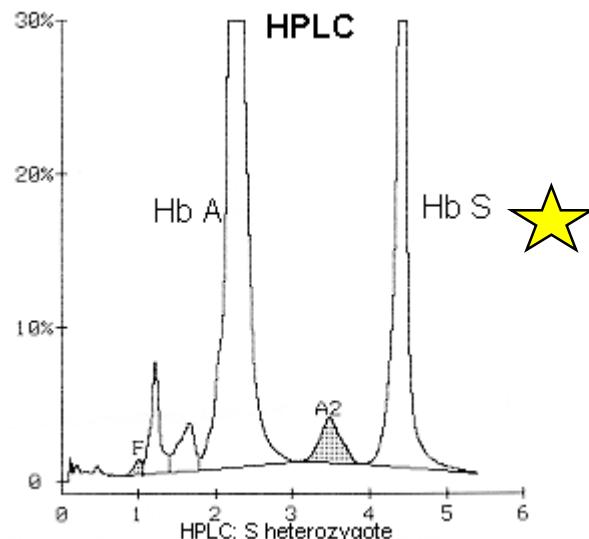
## CRIBADO NEONATAL

### Anemia células falciforme

-Sin el diagnóstico neonatal, la **mortalidad** por anemia de células falciformes en los primeros años de vida es del 10% en los países más desarrollados. La detección y tratamiento precoz han demostrado disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida.

**-PRUEBA DE CRIBADO:** se analizan por el método de **cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de intercambio catiónico** (**columna utilizada es de intercambio catiónico**). La identificación de las hemoglobinas se hace comparando los tiempos de retención de éstas frente a patrones correspondientes que se utilizan en el mismo sistema de análisis. La detección se realiza espectrofotométricamente a una longitud de onda de 415/690 nm.

**-PRUEBA DE CONFIRMACIÓN:** con la misma muestra de sangre total por **electroforesis capilar (IEF)**. El método consiste en la separación de las formas de hemoglobina según la carga eléctrica en un capilar de sílice. Una vez confirmado, se harán los estudios genéticos oportunos

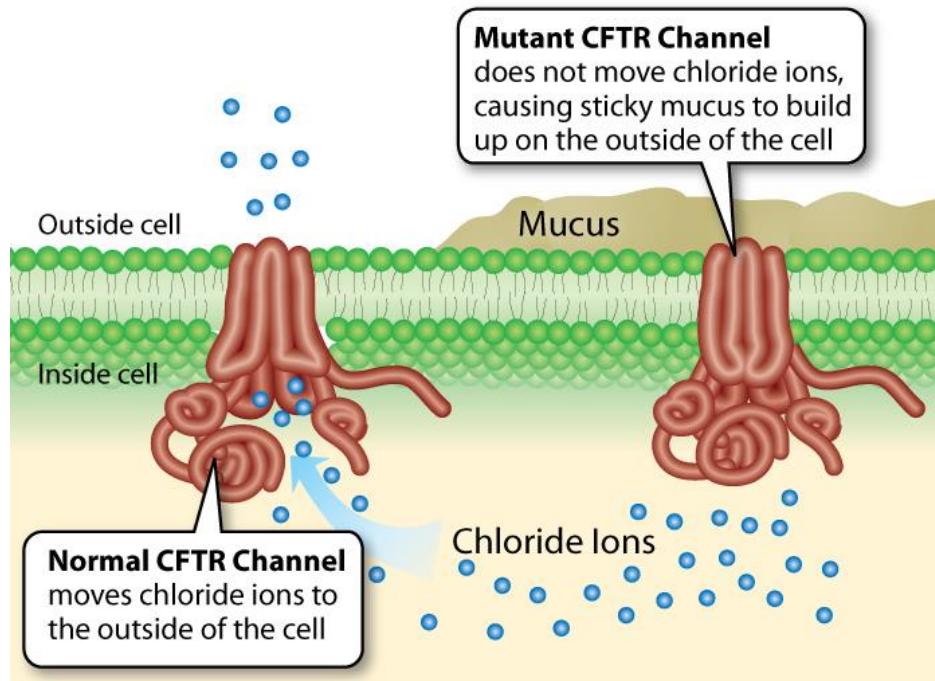


## CRIBADO NEONATAL

## Fibrosis quística

-Frecuencia es más elevada en las personas de raza caucásica 1:2.000- 7.000 nacimientos

-**Enfermedad multisistémica**, de **origen genético** debida a mutaciones en el **gen** que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (**CFTR**), localizado en el **cromosoma 7**. Las alteraciones en este gen ocasionan defectos en el transporte de electrolitos (fundamentalmente **Cloro**) a través de las membranas celulares, lo que se traduce en una alteración de la función de muchos órganos como el tracto respiratorio, gastrointestinal y genitourinario, el páncreas, el hígado, y las glándulas sudoríparas.



**Tabla 6.** Características fenotípicas compatibles con el diagnóstico de FQ.

1. Enfermedad respiratoria crónica manifestada por:
  - a. Infección / colonización persistente con un patógeno típico de FQ, incluyendo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* no tipable, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*.
  - b. Tos crónica y producción de esputo.
  - c. Alteraciones persistentes en la radiografía de torax (p.e. bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación).
  - d. Obstrucción de la vía aérea, manifestada por sibilancias y atrapamiento aéreo.
  - e. Pólipos nasales; alteraciones radiográficas o en TAC de los senos paranasales.
  - f. Acropaquias
2. Alteraciones gastrointestinales y nutricionales, incluidas:
  - a. Intestinales: ileo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prollapso rectal.
  - b. Pancreáticas: insuficiencia pancreática, pancreatitis aguda recurrente, pancreatitis crónica, alteraciones del páncreas en las pruebas de imagen.
  - c. Hepáticas: ictericia neonatal prolongada, enfermedad hepática crónica manifestada clínica o histológicamente como cirrosis biliar focal o cirrosis multilobular.
  - d. Malnutrición con afectación pondoestatural secundaria (malnutrición protéico-calórica), hipoproteinemia y edema, complicaciones secundarias déficit de vitaminas liposolubles, osteopenia/osteoporosis.
3. Síndromes de pérdida de sal: depleción aguda de sal, alcalosis metabólica crónica.
4. Alteraciones del sistema reproductor en hombres, que derivan en azoospermia obstructiva.

# Síntomas de la Fibrosis Quística



Sudor salado



Tos con expectoración



Mala absorción  
de las grasas



Rinitis, sinusitis y  
poliposis nasal



Insuficiencia pancreática



Infertilidad en hombres



Infecciones respiratorias  
frecuentes



Disminución de la fertilidad  
en las mujeres

## CRIBADO NEONATAL

### Fibrosis quística



-**Prueba de cribado:** tripsina inmunoreactiva (TIR) en sangre seca de talón, tomada transcurridas las primeras 48 horas de vida (Método Fluoroinmunoensayo DELFIA).

Falsos positivos: estrés perinatal, deshidratación, test Apgar bajo, hipoglucemias, infecciones congénitas, insuficiencia renal, atresia intestinal, trisomías 13 y 18, origen étnico (mayores en recién nacidos cuyos padres proceden de países del Norte de África).

Falsos negativos: íleo meconial y variantes raras de fibrosis quística. **Se le debe realizar un test del sudor, independientemente del resultado de la prueba de cribado de FQ**

-Los positivos se repetirán la TIR a las 3 semanas de vida

-**Prueba de confirmación** sobre la misma muestra inicial de sangre seca de talón, buscando la presencia de **mutaciones del gen CFTR** (rastreo de 50 de las mutaciones más) y **test de sudor positivo en dos ocasiones**



**El cloro en sudor está aumentado ( $>60 \text{ mmol/L}$ ) (también el sodio).**

Para provocar el sudor se puede emplear pilocarpina por iontoporesis

### ESTUDIO GENÉTICO

- **Presencia de 2 alelos con mutación relacionada con la FQ.**

Presenta la enfermedad. Cloruros elevados en el sudor confirmarán el trastorno funcional de la proteína CFTR. El nivel de gravedad estará relacionado con el tipo de mutaciones detectadas.

- **Presencia de un alelo con mutación relacionada con FQ y el alelo 5T.**

La concurrencia de una mutación relacionada con FQ y el alelo 5T, especialmente si se trata de los alelos con más de 11 repeticiones TG, se asocia a pacientes con sintomatología relacionada con FQ (como agenesia bilateral de vasos deferentes, patología pulmonar crónica, etc...).

- **Presencia de 1 solo alelo con mutación relacionada con FQ.**

Generalmente se trata de un portador, pero no enfermo. Consejo genético.

Hay que descartar la enfermedad realizando el test del sudor. En el caso de que se trate de un portador, el resultado de la prueba de sudor es normal.

- **Ausencia de mutaciones relacionadas con la FQ.**

El niño/a habitualmente no presentará la enfermedad ni será un portador.

En los casos excepcionales en los que, el niño/a portase una mutación rara, no incluida entre las 50 testadas y por tanto, no identificada en el cribado, se debería realizar un estudio completo del gen CFTR, que descartase o confirmase una FQ “atípica”.

**Tabla 7.** Mutaciones del gen *CFTR* más frecuentes en pacientes españoles afectos de FQ.



Mutación	Nº casos	%
F508del	1009	51,74
G542X	150	7,69
N1303K	57	2,92
1811+1.6kbA>G	36	1,84
R334W	35	1,79
L206W	32	1,64
711 + 1G > T	31	1,58
Q890X	28	1,43
R1162X	25	1,28
2789 + SG > A	24	1,23
R1066C	23	1,18
I507del	21	1,07
1609delCA	18	0,92
712-1G > T	18	0,92
3272-26A > G	18	0,92
2183AA > G	16	0,82
G85E	15	0,77
2869insG	15	0,77
W1282X	15	0,77
V232D	14	0,71
A1006E	12	0,61
2184insA	11	0,56
K710X	11	0,56
<b>TOTAL (n = 23)</b>	<b>1.834</b>	<b>83,72%</b>

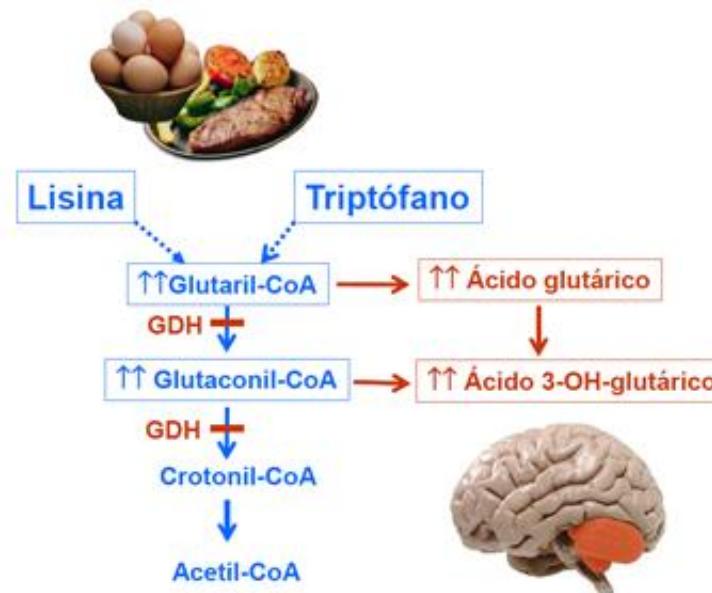
## CRIBADO NEONATAL

## Acidemia glutárica (tipo I)

- Incidencia estimada entre 1/30.000 y 1/100.000.

- Trastorno genético del metabolismo de las proteínas de herencia autosómica recesiva. Se debe a un déficit del **enzima glutaril CoA deshidrogenasa (GDH)**, implicada en la degradación de los aminoácidos lisina y triptófano. Ello conlleva el acúmulo de **ácidos glutárico, 3-hidroxiglutárico** y otros compuestos derivados, muy tóxicos para el sistema nervioso.

### Metabolismo del ácido glutárico



## CRIBADO NEONATAL

## Acidemia glutárica (tipo I)

-**Presentación clínica** es muy variada, generalmente son niños sanos al nacer, que en la mayoría de casos presentan una crisis encefalopática antes de los 6 años, sobre todo entre los 4 meses y los 24 meses. La crisis consiste en la aparición súbita de convulsiones, disminución del nivel de conciencia, irritabilidad, hipotonía, dificultades en la alimentación y la presencia de movimientos involuntarios llamados distónicos o coreicos. El pronóstico de esta crisis encefalopática puede ser muy grave y condicionar una pérdida de las adquisiciones motrices adquiridas del paciente. El desencadenante de la crisis encefalopática suele ser un proceso banal infeccioso o febril



-**Prueba de cribado se realiza el análisis de acilcarnitinas por espectrometría de masas en tandem** en muestra de sangre impregnada en papel. La enfermedad presenta un perfil de acilcarnitinas característico en el que el marcador más importante es el **C5DC (glutarilcarnitina) y el ratio C5-DC/C16**



-**Las pruebas de confirmación bioquímica se realizará mediante análisis de ácidos orgánicos en orina por cromatografía de gases-espectrometría de masas.** Presenta un perfil característico con **excreción patológica de 3-OH-glutárico** que puede ir acompañado o no de excreción patológica de ácido glutárico. Puede ser necesaria la cuantificación de C5DC en orina si el análisis de ácidos orgánicos no confirma el diagnóstico

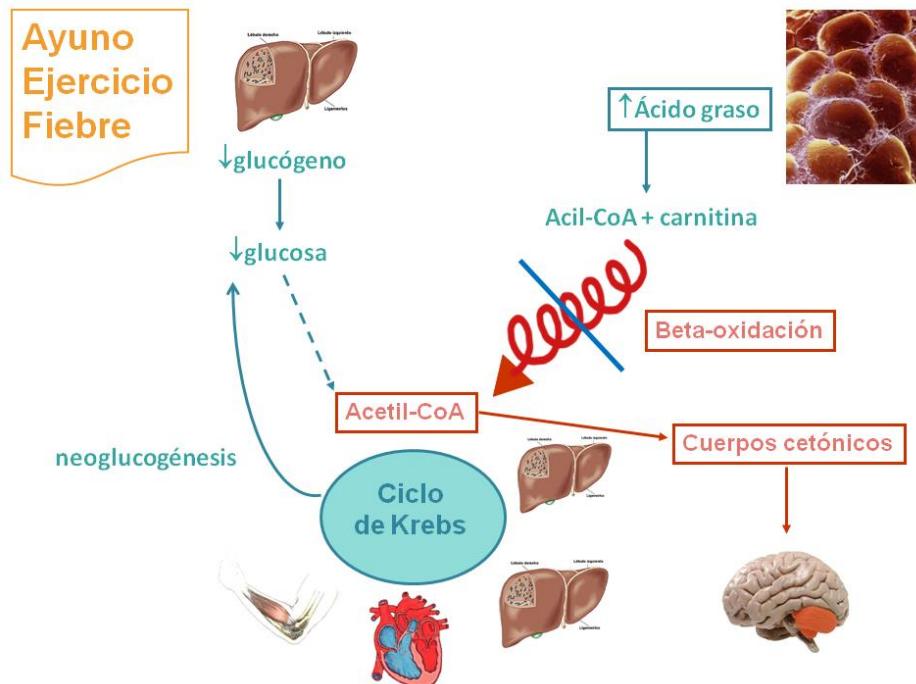
El **diagnóstico definitivo** se alcanza con el estudio de mutaciones en el gen **GCDH**.

## CRIBADO NEONATAL

### Déficit de 3-hidroxiacil coa deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD)

-Incidencia variable, estimada en nuestro entorno entre 1/40.000 y 1/200.000.

-Trastorno genético de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga (de 14 a 22 átomos de carbono) de herencia autosómica recesiva.



-La principal característica clínica es la **hipoglucemia hipocetósica asociada con el ayuno**. Sin embargo, el espectro de síntomas clínicos es muy amplio y abarca desde pacientes asintomáticos o con una leve hipotonía hasta pacientes con debilidad muscular, cardiomiopatía, neuropatía, retinopatía y fracaso hepático o incluso muerte súbita. En general, el pronóstico depende de la forma clínica, del diagnóstico temprano y del manejo terapéutico correcto.

## CRIBADO NEONATAL

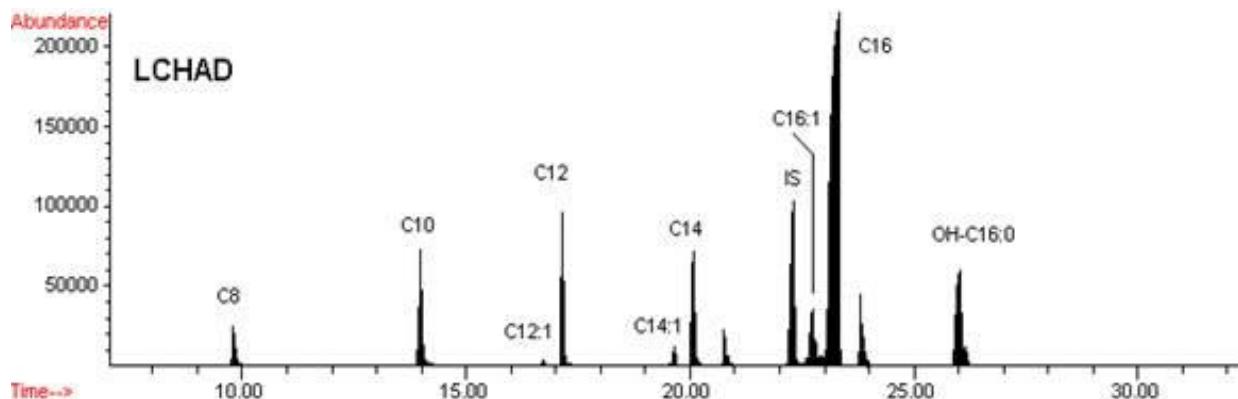
### Déficit de 3-hidroxiacil coa deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD)



-**Prueba de cribado:** análisis de acilcarnitinas por espectrometría de masas en tandem en muestra de sangre impregnada en papel. La enfermedad presenta un perfil de acilcarnitinas característico en el que el marcador más importante es el **C16OH** (3-hidroxi-Palmitoilcarnitina). También se elevan (C16:1OH (C18:1OH); (C18OH) y el cociente C16OH/C16

-Las **pruebas de confirmación** bioquímica, se basa en un nuevo análisis de acilcarnitinas las cuales presentan un perfil característico de LCHADD, con aumento de 3-OH-acilcarnitinas de cadena larga, y el análisis de ácidos orgánicos que también presentan un perfil característico con aumento de la excreción de ácidos 3-OH-dicarboxílicos de cadena larga, ácidos dicarboxílicos de cadena larga y normalidad en el perfil de acilglicinas.

El **diagnóstico definitivo** se lleva a cabo mediante el estudio de mutaciones en los genes **HADHA** y **HADHB** y el análisis de actividad enzimática. Primero se estudia la mutación más frecuente, **c.1528G>C**, presente en el gen *HADHA*. En caso de no encontrar la mutación en homocigosis se lleva a cabo el estudio de actividad enzimática LCHADD. Si la actividad enzimática está disminuida se completará el análisis genético mediante estudios de secuenciación.



## CRIBADO NEONATAL

### Déficit de 3-hidroxiacil coa deshidrogenasa de cadena media (MCAD)

-Incidencia variable, estimada en nuestro medio entre 1/10.000 y 1/20.000.

-**Trastorno genético de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena media (de 6 a 10 átomos de carbono)** de herencia autosómica recesiva.

-La principal característica clínica es la **hipoglucemia hipocetósica asociada con el ayuno**. Sin embargo, el espectro de síntomas clínicos es muy amplio y abarca desde pacientes asintomáticos o con una leve hipotonía hasta pacientes con debilidad muscular y fracaso hepático o incluso muerte súbita. En general, el pronóstico depende de la forma clínica, del diagnóstico temprano y del manejo terapéutico correcto

-La prueba del cribado se realiza mediante el análisis de **acilcarnitinas por espectrometría de masas en tandem** en muestra de sangre impregnada en papel. La enfermedad presenta un perfil de acilcarnitinas característico en el que se eleva el C8 (octanoilcarnitina), normalmente acompañada de elevaciones de decanoilcarnitina (C10), hexanoilcarnitina (C6) y decenoilcarnitina (C10:1) así como de la relación C8/C10.

*El ratio C8/C10 es el que permite diferenciar entre un aumento de C8 por tratamiento farmacológico o por deficiencia de MCAD, pues en este último este ratio permanece elevado.*

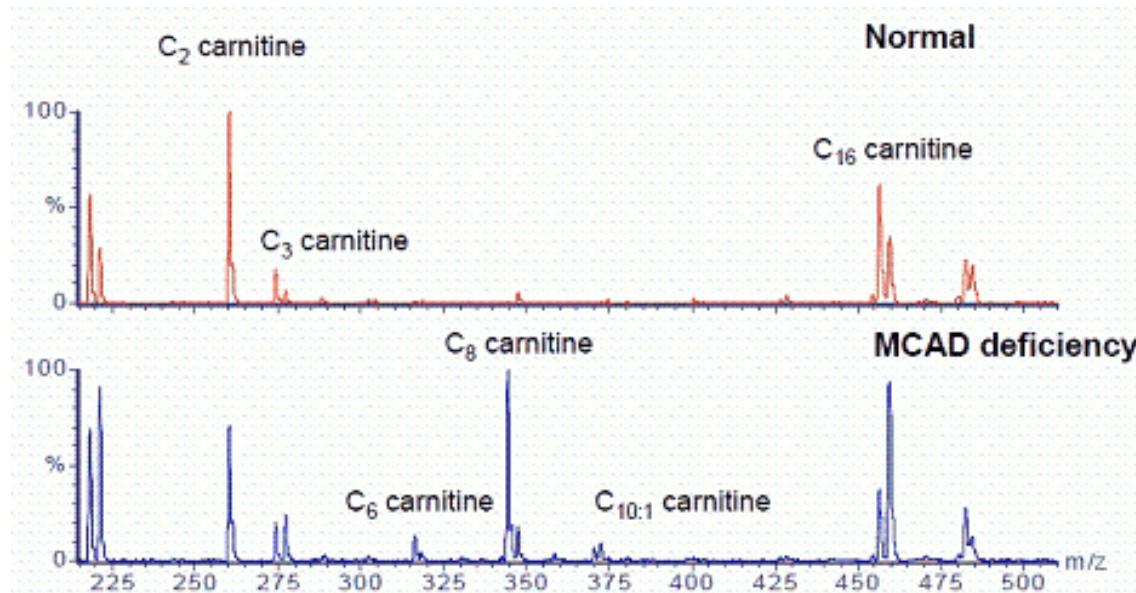
*Es importante tener en cuenta que la administración de dextrosa en el recién nacido enfermo puede provocar un descenso en los niveles de C8 y por tanto, falsos negativos.*

## CRIBADO NEONATAL

### Déficit de 3-hidroxiacil coa deshidrogenasa de cadena media (MCAD)

Las **pruebas de confirmación** bioquímica se basan en un nuevo análisis de acilcarnitinas, las cuales presentan un perfil característico de MCADD, con aumento de acilcarnitinas de cadena media, y el análisis de ácidos orgánicos, por cromatografía de gases-espectrometría de masas, que también presentan un perfil característico con aumento de la excreción de acilglicinas de 6 y 8 átomos de carbono y de ácidos dicarboxílicos de 6 a 10 átomos de carbono. Elevación de octanoilcarnitina (C8), normalmente acompañada de elevaciones de decanoilcarnitina (C10), hexanoilcarnitina (C6) y decenoilcarnitina (C10:1) así como de la relación C8/C10.

El **diagnóstico definitivo** se alcanza con el estudio de mutaciones en el gen **ACADM**. Primero se estudia la mutación más frecuente, **c985A>G**. En el caso de no encontrar la mutación en homocigosis se procede a estudios de secuenciación.

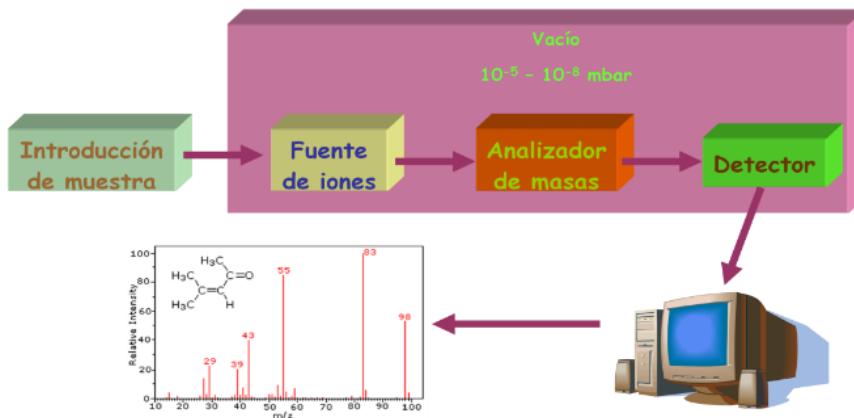


## CRIBADO NEONATAL

## Espectrometría de masas en tandem

-Gran sensibilidad y especificidad

-Permite la **detección de forma simultánea** de un número considerable de alteraciones del metabolismo (hasta 40) en muestras de sangre impregnada en papel



### Fundamento de la espectrometría de masas (MS)

- Introducción de la muestra* en fase gaseosa (átomos o moléculas).
- Conversión de una fracción significativa de los átomos o moléculas en iones (carga positiva o negativa) mediante una **fuente de ionización**.
- Separación de los iones formados según su relación de m/z mediante un **analizador de masas**.
- Recuento de los iones de cada tipo o medida de la corriente iónica producida cuando los iones inciden en un **detector** adecuado.
- Procesamiento de los datos* para obtener un espectro de masas del compuesto estudiado.



**Separa los distintos iones gaseosos formados por un compuesto según su relación m/z**

### MÉTODOS ACOPLADOS:

- ✓ Espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases (GC/MS)
- ✓ Espectrometría de masas acoplada a la cromatografía líquida (LC/MS)
- ✓ Espectrometría de masas acoplada a electroforesis capilar (CE/MS)
- ✓ Espectrometría de masas en tandem (MS/MS)

## CRIBADO PRENATAL DE ANEUPLOIDÍAS

**Diagnóstico Prenatal:** detección "in útero" de los defectos congénitos (toda anomalía en el desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente en el momento del nacimiento, aunque pueda manifestarse posteriormente, ya sea de carácter interno o externo, familiar o esporádico, hereditario o no, único o múltiple).

### CRIBADO PRENATAL (sangre materna):

- Bioquímico de aneuploidías
- Cribado no invasivo (NIPT) en sangre materna

### PRUEBA CONFIRMATORIA (líquido amniótico o biopsia corial): cariotipo, array CGH, secuenciación.

También para diagnóstico de defectos o anomalías detectadas en seguimiento o en hallazgos ecográficos



# CRIBADO PRENATAL BIOQUÍMICO DE ANEUPLOIDÍAS

## Cribado del 1er trimestre (8-14 semanas)

- Cribado ecográfico: edad + translucencia nucal (TN)
- Cribado combinado: edad + TN + PAPP-A +  $\beta$ -hCG libre

## Cribado del 2º trimestre (14-18 semanas)

- Doble Cribado: AFP + hCG total
- Triple Cribado: AFP + hCG total + uE3
- Cuádruple cribado: AFP + hCG total + uE3 + Inhibina A.

## Cálculo del riesgo

1) Analítica materna

2) Datos ecográficos

\*Longitud céfalo-nalga (LCN)

\*Realizar un estudio anatómico del feto

\*Translucencia nucal (TN): espacio situado en la parte posterior de la cabeza del feto, en proximidad al cuello. **Aumentado en S.Down**

3) Datos demográficos: edad de la madre (a mayor edad, mayor riesgo), peso, fumadora, raza, embarazo gemelar, fecundación in vitro

4) Cálculo del riesgo. Resultados en **múltiplos de la mediana (MoM)** para cada parámetro, y para el riesgo se determina la **razón de verosimilitud (likelihood ratio o cociente de probabilidad)**

**En caso de presentar un riesgo aumentado (o ecografía con signos anómalas), se realizan pruebas genéticas invasivas de confirmación**

*Otro datos ecográficos que mejoran el cálculo: hipoplasia del hueso nasal, la ecografía Doppler del ductus venoso, etc*



# CRIBADO PRENATAL BIOQUÍMICO DE ANEUPLOIDÍAS

## Diferentes estrategias

PRIMER TRIMESTRE	SEGUNDO TRIMESTRE	PRIMERO + SEGUNDO TRIMESTRE	TASA DETECCIÓN (%)
TN			64-70
TN + PAPP-A + hCG total o libre			82-87
	<b>Triple Cribado (AFP + hCG + uE3)</b>		69
	<b>Cuádruple Cribado (AFP + hCG + uE3 + InhibinaA)</b>		81
		<b>INTEGRADO:</b> Primer trimestre: TN + PAPP-A Segundo trimestre: Cuádruple cribado	94-96
		<b>INTEGRADO (sólo marcadores bioquímicos):</b> Primer trimestre: TN + PAPP-A Segundo trimestre: Cuádruple cribado	85-88
		<b>SECUENCIAL PROGRESIVO:</b> Si el resultado es positivo en el primer trimestre, se ofrece prueba diagnóstica. Si es negativo, se ofrece cribado en segundo trimestre. (Riesgo final contempla los resultados de ambos trimestres).	95
		<b>SECUENCIAL CONTINGENTE:</b> Si el resultado es positivo en el primer trimestre, se ofrece prueba diagnóstica. Si es negativo, no se realizan más test. Si el resultado es intermedio, se ofrece cribado en segundo trimestre. (Riesgo final incorpora resultados de ambos trimestres).	88-94

**Tabla 1.** Estrategias de cribado. Tasa de detección (para un 5% de resultados positivos).  
Tomada de ACOG Practice Bulletin 2007.

**μE3:** estriol

OJO, no es estradiol

## CRIBADO PRENATAL BIOQUÍMICO DE ANEUPLOIDÍAS

Tabla 1. Marcadores bioquímicos de aneuploidías modificado de Spencer, 2007<sup>6</sup>

Alteración genética:	Marcadores de Segundo Trimestre				Marcadores de Primer Trimestre		
	AFP	Estriol	β-HCG	Inh A	PAPP-A	β-HCG	ADAM-12
Síndrome de Down	↓	↓	↑	↑	↓	↑	↓
Trisomía 18	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↓
Trisomía 13	↔	↔	↔	↔	↓	↓	↓
Síndrome de Turner con hidrops	↓	↓	↑	↑	↑	↑	↑
Síndrome de Turner sin hidrops	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↑
Triploidía (paterna)	↔	↓	↑	↑	↑	↑	↑
Triploidía (materna)	↔	↓	↓	↓	↑	↑	↑
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	↓	↓	↓	NR	NR	NR	

AFP =alfa feto proteína; β-HCG =fracción libre subunidad gonadotrofina coriónica; inhA =inhibina A; PAPP-A =Pregnancy Associated Plasma Protein A; ADAM-12 =A Disintegrin and Metalloprotease 12; ↑= aumentado; ↓= disminuido; ↔=sin variación; ↓ ↑: variable; NR =no reportado.

En caso de presentar un riesgo aumentado (o ecografía con signos anómalas), se realizan pruebas genéticas invasivas de confirmación

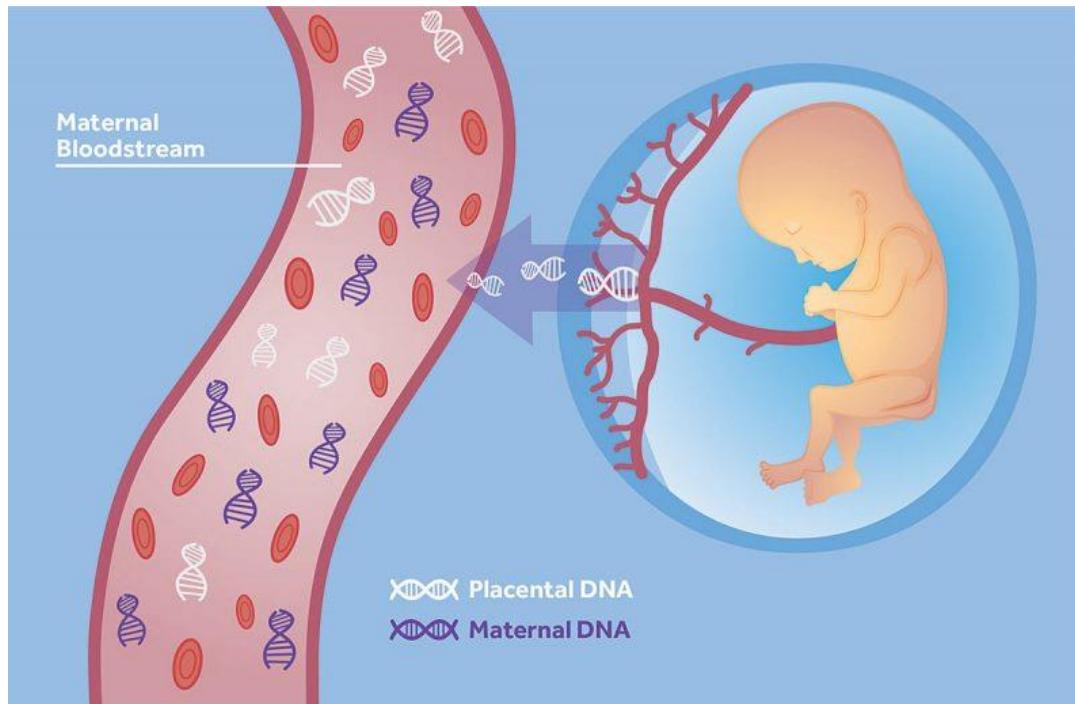


#### Cribado no invasivo (NIPT) en sangre materna:

Detección en sangre materna del DNA fetal (fragmentos cortos, suponen 3% al 20% respecto al materno) a partir de la **semana 10 de gestación**.

Utilidad: detección aneuploidías (cromosomas 13, 18, 21 y sexuales)

Mejoran la sensibilidad diagnóstica de la trisomía 21 frente al cribado ecográfico/bioquímico.



**En caso de detección de aneuploidía, se realizan pruebas genéticas invasivas de CONFIRMACIÓN**

## CRIBADO GENÉTICO DE ANEUPLOIDÍAS

## Cribado no invasivo (NIPT) en sangre materna:

Para leer:

Técnica:

-Secuenciación masiva

### LIMITACIONES:

- Limitado a cromosomas 13, 18, 21 y sexuales
- No distingue si ese cromosoma forma parte de una translocación robertsoniana, está suelto, está implicado en una traslocación, formando parte de un cromosoma marcador, etc.
- No detecta mutaciones de un solo gen.
- Los resultados no deben utilizarse como la única base para establecer un diagnóstico
- Un resultado negativo no descarta otras anomalías cromosómica o subcromosómica
- Puede verse afectado cuando se reduce la **cantidad de ADN fetal circulante en el plasma/suero materno** (ej un índice de **masa corporal elevado en la gestante**, extracciones de muestras antes de la semana 10 de gestación, etc). Necesita **al menos de una fracción de ADN fetal circulante del 4%. Lo normal es del 3-20%**
- No criba poliploidías, ni mosaicos
- No informa de la existencia de defectos de la formación del tubo neural
- No excluye la utilidad de realizar el cribado combinado del primer trimestre donde la ecografía es necesaria para determinar la edad gestacional, la posible existencia de distintas anomalías cromosómicas, la identificación de embarazos gemelares y la detección de embarazos de riesgo
- Menor sensibilidad en el caso de embarazos gemelares.
- No tiene capacidad predictiva de las complicaciones en la gestación avanzada

## CONFIRMATORIO CRIBADO DE ANEUPLOIDÍAS

### Métodos invasivos:

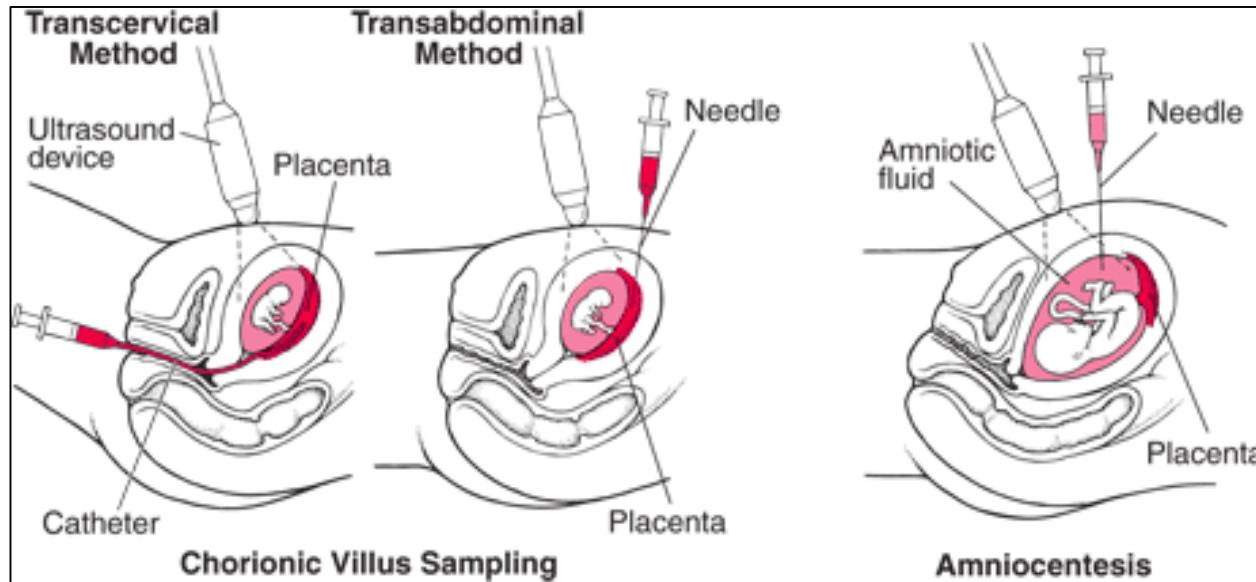
Muestra:



- \* Líquido amniótico (14-16 semanas, mediante **AMINOCENTÉSIS**)
- \* VelloSIDAD corial (8-11 semanas de embarazo, **BIOPSIA CORIAL**)



Pruebas genéticas: cariotipo, array CGH, secuenciación, etc



Otra técnica menos utilizada es la **FUNICULOCENTESIS O CORDOCENTESIS**. Se basa en la extracción de sangre fetal por punción del cordón umbilical. Necesita control ecográfico para su realización, que se realiza entre la semana 19-20 y con mayor riesgo de aborto que la biopsia corial y la amniocentesis.

## CRIBADO PRENATAL BIOQUÍMICO DE DEFECTO TUBO NEURAL

-Screening a todas las embarazadas alrededor de **la 16 semanas** (antes no se detecta bien) para detectar DTN (anencefalia, espina bífida, meningocele).

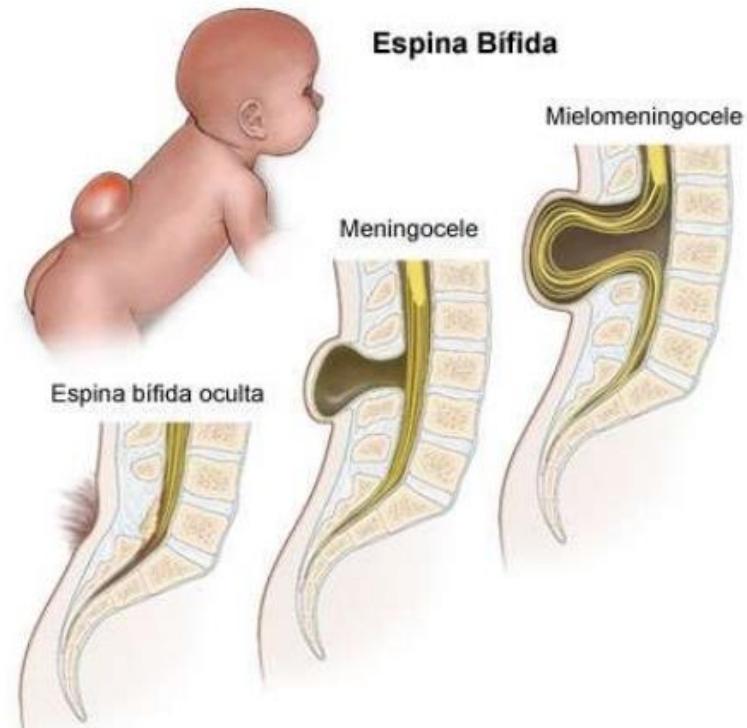
★ -Cribado:  **$\alpha$ -fetoproteína (AFP)**.

-El cálculo se corrige con edad de la madre, raza, peso, embarazo múltiple ( $\uparrow$ AFP), diabetes, fumadora, etc.

-Se encuentra más  $\uparrow$  en suero materno y líquido amniótico en fetos con DTN abierto (**positivo: desviación en más de 2,5 MoM**)

-Si la muestra analizada es líquido amniótico, se puede confirmar midiendo

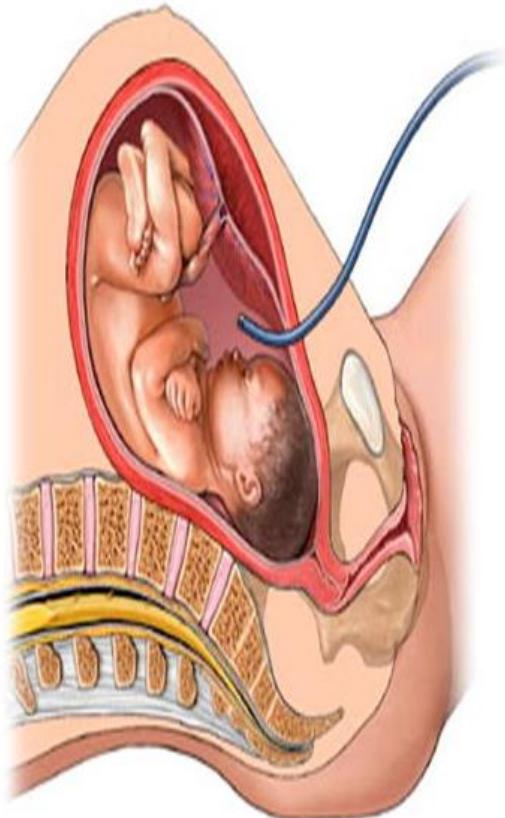
★ **acetilcolinesterasa** (alta en patológicos).



## ANEXO

## FETOSCOPIA

Visualización del feto mediante un sistema óptico que se introduce en la cavidad uterina a través del abdomen de la madre o por vía transvaginal.



Utilidad: visualización del estado del feto, cirugía fetal, diagnóstico prenatal de anomalías fetales. En general, se reserva para casos **graves que dejados a su evolución natural conducirán a un agravamiento de la salud fetal**, pudiendo desencadenar la muerte o dejar secuelas muy importantes. Sólo está indicada cuando se puede actuar sobre este curso desfavorable, mejorando la evolución del proceso.



## RESUMEN CRIBADOS EN EMBARAZADAS

- Cribado de diabetes gestacional (O 'Sullivan)
- Cribado de preeclampsia
- Cribado tiroideo

Se realiza de forma universal a las embarazadas mediante la **medición de TSH** con intervalos de referencia ajustados a esta población ya que presentan valores más bajos que mujeres no embarazadas.

- Cribado prenatal de aneuploidías: bioquímico y/o NIPT
- Cribado serológico: perfil TORCH (Toxoplasmosis, Otros agentes como VIH, Rubéola, Citomegalovirus, Herpes simple)

