

**PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL de
CASTILLA LA MANCHA:
ANALISIS ACTUAL Y PROPUESTA DE FUTURO**

**ESTE ES UN DOCUMENTO PROVISIONAL QUE HA DE SER
RATIFICADO O MODIFICADO POR LA MESA REGIONAL DE
TRABAJO PARA LA AMPLIACION DEL PROGRAMA DE CRIBADO
NEONATAL DE CASTILLA LA MANCHA**

Grupo de trabajo:

Dr. José Luis Marín Soria (coordinación)

- Laboratorio Cribado Neonatal. Sección Errores Congénitos del Metabolismo (IBC). Servicio de Bioquímica y Genética molecular. Hospital Clinic de Barcelona.
- Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SECQ).

Dra. Daisy Castiñeiras Ramos

- Laboratorio de Detección Precoz de Enfermedades Metabólicas. Hospital Clínico Santiago de Compostela.
- Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SECQ).

Dra. Celia Pérez- Cerdá

- Centro de Diagnostico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid.
- Asociación Española para el estudio de los Errores Congénitos de Metabolismo (AECOM)

Dras. Inmaculada González Gallego

- Laboratorio de Metabolopatías. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia
- Asociación Española para el estudio de los Errores Congénitos de Metabolismo (AECOM).

Dra. Mercedes Martínez-Pardo Casanova

Unidad de Metabólicos del Hospital Ramón y Cajal de Madrid

Dr. Luis Escribano

- Instituto de estudios de mastocitosis de Castilla la Mancha. Hospital Virgen del Valle.

Dr. Ramón Garrido Palomo.

- Jefe del Servicio de Pediatría. Hospital General Mancha Centro.
- Presidente Colegio de Médicos de Ciudad real.

Dra. Nuria Garrido Cuenca.

- Doctora en Derecho, Profesora Titular Derecho Administrativo UCLM, especialista en Derecho Sanitario y Bioética.

Con el soporte de:

- **Asociación de Errores Congénitos del Metabolismo de Castilla la Mancha. Presidente: Jesús Ignacio.**

Bajo los auspicios de:

- **Asociación Española para el estudio de los Errores Congénitos de Metabolismo (AECOM)**
- **Asociación Española de Pediatría. Sección Errores Innatos del metabolismo (AEP-SEEIM).**
- **Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SECQ). Comisión Diagnostico Perinatal.**

INDICE

1. Introducción.....	5
2. Detección en el programa de cribado vs diagnóstico de la enfermedad.	6
3. Programa actual de cribado neonatal en Castilla La Mancha.....	6
4. Enfermedades incluidas en los programas de cribado neonatal en el mundo occidental: España, Europa y EEUU.....	10
5. Evolución de la tecnología: la espectrometría de masas en tándem en los programas de cribado neonatal	13
6. Criterios tenidos en cuenta para realizar esta propuesta	13
5.1 Criterios internacionales de inclusión de una enfermedad en un programa de cribado neonatal	13
6 Propuesta preliminar de enfermedades a incluir en el programa de cribado de Castilla la Mancha	15
7 Unidades Clínicas de Referencia para metabolopatías.....	15
7. Bibliografía consultada	18
8. Tablas de datos	20

1. Introducción

El cribado neonatal es una actividad esencial en el ámbito de la Salud Pública, con amplia cobertura internacional, dirigida a la detección, antes que aparezcan los síntomas, de determinadas enfermedades que amenazan la salud y la vida de los recién nacidos, mediante el uso de pruebas que les pueden ser aplicadas a todos y para los cuales una actuación sanitaria en los primeros días de su vida, puede conducir a la eliminación o reducción significativa de la morbilidad, mortalidad o discapacidades asociadas.

El Ministerio de Sanidad y Política Social del Estado Español siguiendo las directrices de la Unión Europea y la Organización Mundial de la Salud está trabajando en la puesta en marcha de la Estrategia en **enfermedades raras** del Sistema Nacional de Salud porque *“son una amenaza para la salud de los ciudadanos por su baja prevalencia, alto nivel de complejidad y riesgo de muerte o de invalidez crónica”*.

Dentro de estas “enfermedades raras” caben destacar las enfermedades metabólicas hereditarias, especialmente relevantes por su elevada morbilidad y mortalidad, la posible identificación de los recién nacidos asintomáticos mediante los programas de cribado precoz neonatal, la realización del diagnóstico de la enfermedad, la posibilidad de aplicar terapias que mejoran la calidad de vida de los afectados y ofrecer consejo genético a sus familias.

En la actualidad los avances tecnológicos aplicados al cribado neonatal, asociados al desarrollo en el diagnóstico y la incorporación de nuevos tratamientos que, aunque no sean curativos para ciertas enfermedades, sí mejoran la calidad de vida de los afectados, han abierto nuevas posibilidades para la incorporación de otras “detecciones” en los programas de cribado neonatal, que están sufriendo grandes cambios a nivel mundial.

En este contexto creemos necesario revisar la situación actual del programa de cribado neonatal en Castilla la Mancha, comparándolo con el resto de programas existentes en las diferentes CCAA españolas, con los de Europa y por extensión los de Estados Unidos que son los mas avanzados en cuanto al número de enfermedades que incluyen, así como al número de guías clínicas y producción

científica. Una vez revisados los programas de cribado neonatal existentes así como la evidencia científica, esta mesa debe presentar una propuesta de futuro para la ampliación progresiva de este programa de cribado neonatal.

2. Detección en el programa de cribado vs diagnóstico de la enfermedad.

El objetivo de los análisis realizados en las muestras de sangre de los recién nacidos es detectar o identificar a aquellos que pueden tener alguna probabilidad de padecer una o más de las patologías cribadas en el contexto de una población aparentemente sana, con el mínimo número de casos falsamente positivos.

Las pruebas positivas obtenidas en los programas de cribado neonatal no deben interpretarse, en general, como diagnósticas, por ello en muchas ocasiones los recién nacidos en cuyas muestras se obtenga un resultado positivo en el proceso del cribado requerirán otros procedimientos diagnósticos posteriores.

3. Programa actual de cribado neonatal en Castilla La Mancha

El Programa de detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas comenzó en Castilla la Mancha, en diciembre de 1989, con la detección de la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito. Estas dos patologías se diagnostican utilizando las técnicas de inmunofluorescencia y fluorimetría respectivamente. En 1995 se amplía el programa con la inclusión de la detección de hiperplasia adrenal congénita y otras metabolopatías: tirosinemias, jarabe de Arce, etc.

Actualmente en el programa de cribado neonatal de esta Comunidad se detectan la fenilcetonuria, el hipotiroidismo congénito, la hiperplasia adrenal congénita y las aminoacidopatías.

El programa se inicia con la toma de muestra de sangre capilar del talón del RN al 5ª día de vida, muestra única de tomada durante las visitas de seguimiento del puerperio.

La muestra es enviada al Laboratorio de Cribado Neonatal del Instituto de Ciencias de la Salud de Talavera de la Reina acompañada de los datos del RN. Las muestras se analizan y los datos son introducidos en soporte

informático para su posterior análisis y utilización por el propio Instituto de Ciencias de la Salud y la Consejería de Sanidad de la Comunidad.

Una vez analizadas las muestras el laboratorio comunica a los padres el resultado de las mismas y deriva a los **casos positivos** a las Unidades Clínicas de referencia de los hospitales correspondientes de cada provincia. Posteriormente se realiza un seguimiento de estos casos.

La Consejería de Sanidad, a través de la Dirección General de Salud Pública en aplicación del Programa de Salud Maternoinfantil y con la colaboración del Laboratorio de Cribado Neonatal de Talavera de la Reina del Instituto de Ciencias de la Salud, asegura la detección, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de todos los RN de la Comunidad de Castilla La Mancha.

.En resumen, las diversas fases del Programa de Cribado Neonatal de la Comunidad son:

1. Cribado neonatal universal de todos los niños y niñas nacidos en los centros maternos, públicos y privados, de Castilla la Mancha, mediante la obtención de una muestra de sangre del talón del RN para su posterior análisis en el Laboratorio de Cribado Neonatal del Instituto de Ciencias de la Salud de Talavera de la Reina.
2. Diagnóstico de las patologías detectadas mediante el cribado en los laboratorios de referencia situados dentro y fuera de la Comunidad .
3. Tratamiento precoz de todos los RN afectados, en las Unidades Clínicas de referencia para cada patología o grupo de patologías, con el objetivo de evitar los efectos de la enfermedad detectada.
4. Seguimiento de los RN en las Unidades Clínicas de referencia de la Comunidad o de otras Comunidades.

3.1 Instituciones y centros que participan en el programa:

a) En la etapa de cribado:

- Todos los centros maternos de Castilla la Mancha, públicos y privados, donde se obtienen las muestras de sangre del talón de los recién nacidos.

- El Laboratorio del Instituto de Ciencias de la Salud de Talavera de la Reina, donde se analizan las muestras de sangre de todos los RN y se hace la detección precoz de las enfermedades, se informa a los padres y se derivan los casos positivos a los centros correspondientes.

b) En la etapa de diagnóstico, tratamiento y seguimiento:

- Hospital General de Albacete.
 - Unidad de Gastroenterología pediátrica, como unidad clínica de referencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los RN con fenilcetonuria,
 - Servicio de Endocrinología pediátrica. Unidad clínica de referencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los RN con hipotiroidismo congénito y de hiperplasia adrenal congénita.
- Hospital de Ciudad Real.
 - Servicio de Endocrinología pediátrica. Unidad clínica de referencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los RN con hipotiroidismo congénito y de hiperplasia adrenal congénita.
- Hospital de Cuenca.
 - Servicio de Endocrinología pediátrica. Unidad clínica de referencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los RN con hipotiroidismo congénito y de hiperplasia adrenal congénita.
- Hospital Virgen de la Salud de Toledo.
 - Unidad de Neurología pediátrica- como unidad clínica de referencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los RN con fenilcetonuria.
 - Servicio de Endocrinología pediátrica. Unidad clínica de referencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los RN con hipotiroidismo congénito y de hiperplasia adrenal congénita.
- Hospital de Talavera de la Reina.
 - Servicio de Neonatología. Unidad clínica de referencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los RN con hipotiroidismo congénito y de hiperplasia adrenal congénita.
- Hospital General de Guadalajara.

- Servicio de Endocrinología pediátrica. Unidad clínica de referencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los RN con hipotiroidismo congénito y de hiperplasia adrenal congénita.
- Hospital Ramón y Cajal de Madrid, Servicio de Pediatría - Unidad de Enfermedades Metabólicas – Hasta el año 2005 se derivaron los niños afectados de fenilcetonuria. En la actualidad los casos positivos de fenilcetonuria de Toledo se envían al Hospital Virgen de la Salud de Toledo y los casos positivos del resto de las provincias se envían al Hospital General de Albacete.

El Programa de cribado neonatal de Castilla la Mancha tiene una cobertura muy alta; prácticamente el 100% de todos los recién nacidos (RN) de la Comunidad Autónoma entran en este programa de detección precoz.

De acuerdo a los datos que disponemos, tomados entre los años 2003 y 2008 en los que se analizaron las muestras de 113.059 recién nacidos, la incidencia de las enfermedades que forman parte del Programa de Cribado Neonatal en nuestra Comunidad son:

- **Fenilcetonuria : 1 / 18.843 nacimientos.**
- **Hipotiroidismo congénito: 1 / 1.713**
- **Hiperplasia Adrenal congénita: 1 / 6.281**
- **Aminoacidopatías (otras): desconocida**

Asimismo, el número de RN afectados en cada uno de los años de dicho periodo están reflejados en la siguiente tabla.

Tabla 1. RN de Castilla la Mancha diagnosticados mediante el programa

Periodo	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Nacimientos	17052	17807	17850	19134	19997	21219
Fenilcetonúria	1		2		1	2
Hipotiroidismo congénito	8	14	16	7	5	16
Aminoacidopatías (otras).						
Hiperplasia adrenal cong.	3	1	4		6	4

Además existe un numeroso grupo de niños, con diferentes enfermedades metabólicas, diagnosticados fuera del programa de cribado neonatal de la Comunidad. Algunos son seguidos en el Servicio de Neuro-Pediatría del Hospital General la Mancha Centro, centro que ha puesto en marcha un pionero procedimiento de Alertas Metabólicas en su área de Urgencias y dispone de un Botiquín para Urgencias Metabólicas, Otra parte importante de este grupo son controlados en los hospitales Ramón y Cajal, 12 de Octubre, Gregorio Marañón, La Paz y Niño Jesús de la Comunidad de Madrid.

4.- Enfermedades incluidas en los programas de cribado neonatal en el mundo occidental: España, Europa y EEUU:

4.1 Cribado neonatal en España:

- Todos los programas existentes, realizan el cribado neonatal de Hipotiroidismo Congénito (HC) e Hiperfenilalaninemias (HFA). La cobertura para estas enfermedades en España es muy cercana al 100% de la población.
- En 5 CCAA, se realiza el cribado neonatal de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC).
- En 10 CCAA, se realiza el cribado neonatal de Fibrosis Quística (FQ)
- En 3 CCAA, se realiza el cribado neonatal de Hemoglobinopatías.
- En 7 CCAA, se realiza el cribado neonatal de otras aminoacidopatías.
- En 1 CCAA, se realiza la detección precoz de Galactosemia (Gal) y el déficit de Biotinidasa (DB)
- En 6 CCAA (Galicia, Murcia, Andalucía, País Vasco, Aragón y Extremadura), en los últimos tres años, han incorporado a sus programas la detección de numerosas enfermedades metabólicas congénitas mediante la aplicación de

una tecnología (la espectrometría de masas (MS/MS)) que permite en un solo procedimiento analítico detectar un importante número de enfermedades.

- Ver anexo: tabla 2.

4.2 Cribado neonatal en Europa:

En el año 2004 en Europa, según un trabajo de la International Society for Neonatal Screening, firmado por G. Loeber, con los datos aportados, de forma muy variable, por 44 países, se describe que en ese momento al margen de Armenia, Finlandia y Malta, el resto de los países miembros del Consejo de Europa tenían un programa nacional para la detección de la fenilcetonuria (PKU), aunque algunos países no tenían una cobertura del 100% de la población, y para el hipotiroidismo congénito (CH). Solo los programas de Moldova y Ucrania no lo incluían.

Doce países incluían la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH), 6 la fibrosis quística (CF), 7 la galactosaemia, 6 la deficiencia del biotinidasa (BD) y 4 la deficiencia del dehidrogenasa del acyl-CoA de la medio-cadena (MCAD).

En enero de 2007 siete países europeos han ampliado sus programas de cribado neonatal mediante la inclusión de la espectrometría de masas en tándem, y otros están considerando la posibilidad de hacerlo. La situación actual, en ese momento, de los programas de cribado neonatal ampliado en Europa era la siguiente: el primer estudio piloto para la ampliación de los programas europeos se realizó en Alemania, en 1998. No obstante el resto países lo han hecho en los últimos 3 años y el número de patologías seleccionadas para detectar mediante MS / MS varía de dos (fenilcetonuria y mediana cadena acyl-CoA deshidrogenasa (MCAD)) en algunos países a 20 en otros. Ver tabla 3.

En solo seis años, desde el 2004, se ha dado un salto de gigante en los programas de cribado neonatal europeos y en el 2010 son ya 12 los países que utilizan esta tecnología para la detección de enfermedades en sus programas de cribado neonatal: Austria, Bélgica, Dinamarca, Alemania, Italia, Holanda, Polonia, Portugal, Inglaterra, Suiza y Noruega.

4.3 Cribado neonatal en EEUU:

El Maternal and Child Health Bureau de EEUU, en el año 2001, encargó al American College of Medical Genetics, la realización de un proceso para la normalización de

los resultados y orientaciones de los programas estatales de cribado del recién nacido y para definir las responsabilidades y recomendase un panel uniforme de patologías para incluir en programas estatales de evaluación del recién nacido. Un grupo formado por 289 profesionales de la salud identificó 29 enfermedades para las que su inclusión en los programas debería ser obligatoria. Otras 25 patologías fueron identificadas como parte del diagnóstico diferencial de las primeras y carecen de un tratamiento eficaz, los expertos decidieron incluirlas en sucesivas fases con el objetivo de recabar datos sobre las mismas y experimentar con posibles tratamientos. Las conclusiones se publicaron en el 2005.

Del total de ambos grupos de enfermedades propuestas, 42 se detectan mediante la espectrometría MS / MS. Actualmente los cincuenta estados que forman EEUU, han incorporado en sus programas de cribado neonatal esta tecnología.

En la actualidad, tras revisar los datos aportados por los programas de Australia, y la base de datos del programa participativo Region 4 Genetics, donde aportan sus datos 44 estados de EEUU y 60 laboratorios de otros países y existe información sobre más de 7.000 casos confirmados de enfermedades diagnosticadas por los programas de cribado neonatal mediante espectrometría de masas en tándem, existe evidencia suficiente para recomendar incluir 7 patologías que ostentan el máximo grado de recomendación y 12 que tienen el segundo máximo grado de recomendación, por lo que recomienda fuertemente su inclusión en los programas de cribado neonatal.

Patología	Fuerza y grado de recomendación
Fenilcetonuria	AI
Hiperfenilalaninemia benigna	AI
Defectos en la biosíntesis del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4).	AI
Defectos en la regeneración del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4).	AI
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD).	AI
Acidemia glutárica tipo I.	AI
Acidemia isovalérica	AI

Enfermedad de la orina con olor a jarabe arce (MSUD)	All
Tirosinemia Tipo I	All
Deficiencia primaria de carnitina (CUD)	All
Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)	All
Deficiencia de proteína trifuncional	All
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)	All
Aciduria 3-hidroxi 3-metil glutárica (HMG)	All
Deficiencia de β -cetotilasa	All
Acidemias metilmalónicas (A,B)	All
Acidemia metilmalónica (mutasa)	All
Acidemia propiónica	All

5. Evolución de la tecnología: la espectrometría de masas en tándem en los programas de cribado neonatal.

La espectrometría de masas es una tecnología que permite la medición de iones derivados de moléculas. El espectrómetro de masas es un instrumento que permite analizar con gran precisión la composición de los diferentes elementos químicos separándolos en función de su relación masa-carga (m/z). Puede utilizarse para identificar los diferentes elementos químicos que forman un compuesto. En términos generales podemos decir que moléculas diversas tienen masas diversas, hecho utilizado por un espectrómetro de masas para determinar qué moléculas están presentes en una muestra.

A principios de los años 90 se adapta una tecnología ya existente, la espectrometría de masas en tándem, al cribado neonatal mediante el análisis de aminoácidos y de acilcarnitinas, lo que permite la identificación de un buen número de alteraciones de los aminoácidos (aminoacidopatías, incluyendo la fenilcetonuria), acidurias orgánicas y deficiencias de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Por lo que cambia el concepto de un análisis una enfermedad a "**mediante un análisis es posible detectar varias enfermedades**".

6. Criterios tenidos en cuenta para realizar esta propuesta.

6.1 Criterios internacionales de inclusión de una enfermedad en un programa de cribado neonatal:

Tradicionalmente, los criterios clásicos para incluir una enfermedad en el cribado neonatal han sido los propuestos por Wilson y Jungner en 1968, que son:

1. La enfermedad debe ser un importante problema de salud.
2. La historia natural de la misma debe ser bien conocida.
3. Debe poder detectarse en una fase temprana.
4. El tratamiento en una fase inicial debe ser de más beneficio que en una etapa posterior.
5. Debe existir una prueba adecuada para detectarse en la etapa inicial de la vida.
6. La prueba debe ser ampliamente aceptada por la población.
7. Intervalos para repetir la prueba debe ser determinada.
8. Debe asegurarse el tratamiento y seguimiento, dentro del sistema de salud, de los RN afectados.
9. Los riesgos, tanto físicos como psicológicos, deben ser inferiores a los beneficios.
10. Los gastos deben ser equilibrados con los beneficios.

En los últimos años, se están valorando otros criterios de inclusión como son:

- La reducción de la mortalidad.
- Una mayor y mejor supervivencia.
- Una mejor calidad y expectativa de vida de los RN afectados.

Estos nuevos criterios, han sido valorados por otros países y otras CCAA a la hora de incorporar la detección de nuevas enfermedades en sus programas de cribado neonatal.

6.2 Fuerza de recomendación y niveles de evidencia.

La guía clínica de la National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice: **Follow-Up Testing for Metabolic Disease Identified by Expanded Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry**, proponen la necesidad

de que las enfermedades a cribar tengan una fuerza de recomendación A o B y un nivel de evidencia científica de I o II.

6.2.1 Fuerza de recomendación:

Recomendación A: se recomienda firmemente la inclusión de la enfermedad. Hay muchas pruebas que demuestran que se mejora la salud de la persona afectada, siendo los beneficios superiores a los daños.

Recomendación B: se recomienda la inclusión de la enfermedad. Hay algunas pruebas que demuestran que se mejora la salud de la persona afectada, siendo los beneficios superiores a los daños.

6.2.2 Nivel de evidencia científica

Nivel I: La evidencia incluye resultados consistentes de estudios bien diseñados en poblaciones representativas de la enfermedad.

Nivel II: la evidencia es suficiente para determinar los efectos, pero la fortaleza de las pruebas es limitada por el número, calidad y coherencia de los estudios o naturaleza de las pruebas.

7. Propuesta PRELIMINAR de enfermedades a incluir en el programa de cribado neonatal de la Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha.

Presentamos a la Mesa Regional de trabajo sobre el Programa de Cribado Neonatal de castilla la Mancha una propuesta de enfermedades en base la evidencia científica internacional y a las recomendaciones de enfermedades a incluir en los programas de cribado neonatal que propone el y la **American College of Medical Genetics, National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice** y el **documento de consenso de Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro.**

En función de esta evidencia científica y recomendaciones, la situación de partida de la propuesta (tabla 5) debe centrarse en cuatro grupos de enfermedades:

- Enfermedades relacionadas con el metabolismo de los aminoácidos.
- Enfermedades relacionadas con el metabolismo de los ácidos orgánicos.
- Enfermedades relacionadas con el metabolismo de los ácidos grasos.
- Otras patologías.

La propuesta se centra en la realización de una ampliación de las enfermedades incluidas en el programa de cribado neonatal de Castilla la Mancha progresivamente y en diferentes fases, teniendo en cuenta la incidencia de la enfermedad, los grados de recomendación y niveles de evidencia científica y la formación y experiencia de los profesionales del cribado en la Comunidad y aprovechar la experiencia de la implantación realizada en otras CCAA españolas y otros países.

8. Unidades Clínicas de Referencia para metabolopatías.

La comprensión de las enfermedades metabólicas hereditarias requiere un alto nivel de conocimiento de su fisiopatología de base bioquímica y molecular. Al mismo tiempo, su baja prevalencia, variabilidad sintomática y complejidad sindrómica hace imprescindible la concentración de los casos índices detectados en Unidades Clínicas que tengan conocimiento y lo amplíen con la experiencia ganada con el tiempo.

Parece pues, un requisito necesario que los resultados obtenidos en la Unidades de cribado neonatal se articulen con las Unidades de diagnóstico bioquímico y genético, en el caso de no estar ambas integradas- y éstas con las Unidades clínicas de referencia. La idiosincrasia de estas enfermedades complejas recomienda que todos los eslabones de esta cadena mantengan una relación estrecha y trabajen de forma coordinada, siendo incluso en ocasiones necesario establecer una secuencia diagnóstico-terapéutica en la que el diagnóstico bioquímico de la patología del paciente se obtiene tras iniciarse una aproximación terapéutica inicial.

Por otro lado, ante las crisis de descompensación metabólica que sufren estos recién nacidos, en muchas ocasiones es necesario actuar de forma urgente utilizando medidas de depuración o fármacos de uso muy restringido que obligaría a que determinados pacientes deban ser derivados a una Unidad Clínica con experiencia en su manejo.

- Entre los beneficios que tienen estos pacientes cuando son tratados y seguidos en las Unidades Clínicas de referencia podemos enunciar algunos de gran calado:
- Celeridad en el acceso al diagnóstico y al tratamiento acertado. El diagnóstico tardío en estas enfermedades origina una pérdida de tiempo a

veces irreparable acompañada de un entorno personal y familiar de sufrimiento progresivo.

- Mejora en el procedimiento de comunicación a la familia sobre el diagnóstico y las consecuencias de la enfermedad a la que han de enfrentarse.
- La coordinación de los servicios y atención pluridisciplinar al paciente. En muchas enfermedades pueden verse afectados varios órganos simultáneamente, evitando demoras y consultas a diversos especialistas de forma no coordinada.
- La formación continuada de los profesionales de la Unidad y de otros en rotación.
- Posibilitaría la participación en ensayos clínicos y estudios epidemiológicos.
- La posibilidad de poner en contacto a las familias de una misma patología, favoreciendo su comunicación, sentido comunitario y apoyo mutuo.
- Los pacientes percibirán un respaldo socio-sanitario a su situación, a pesar de padecer una enfermedad incurable.

9. Bibliografía consultada.

1. Follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. 2009. (NABC-LMPG: National Academy of Clinical Biochemistry: Laboratory Medicine Practice Guidelines. USA) <http://www.aacc.org/members/nacb/Pages/default.aspx>
2. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. Executive summary. *Pediatrics*. 2006;117 (5Pt 2):S296-307. <http://www.acmg.net/resources/policies/NBS/NBS-sections.htm>.
3. American College of Medical Genetics: Region 4 Collaborative Project. <http://www.region4genetics.org>
4. Marín JL, Aldamiz L, Castiñeiras D, et al. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y Propuestas de Futuro. Documento de consenso. Editado por el Real Patronato sobre discapacidad, Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España. 2010.
5. Downs SM, van Dyck PC, Rinaldo P, McDonald C, Howell RR, Zuckerman A, Downing G. Improving newborn screening laboratory test ordering and result reporting using health information exchange. *J Am Med Inform Assoc*. 2010; 17:13-18.
6. Pollitt RJ, Newborn blood spot screening: New opportunities, old problems. *J Inherit Metab Dis* (2009) 32:395-399.
7. Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M.. Expanded newborn screening in Europe 2007. *J Inherit Metab Dis*. 2007 Aug;30(4):439-44. Epub 2007 Jul 23
8. Loeber JG: Neonatal screening in europe, the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 430-438.
9. Downing M, Pollitt RJ. Newborn screening in the UK- past, present and future. *Ann Clin Biochem* 45: 11-17.2008.
10. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2004: vol 8, No. 12 (NHS R&D DTA Programme).
11. Mattern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrillov D y Rinaldo P. Reduction of the false positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS- based second-tier tests: *The Mayo Clinic experience (2004-2007)*. *J. Inherit Metab Dis* 2007; 30:585-92.
12. Pollitt RJ. Introducing new screens: Why are we all doing different things. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 423-429.
13. Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, et al (2006) The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997- 2005. *J Inherit Metab Dis* 29: 76-85.

14. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* (1990); 13:321-4.

Tabla 2. Programas de Cribado neonatal en España (mayo 2010)
(Datos facilitados por cada centro y recogidos por las Dras A. Fernandez y A.Ribes)

ENFERMEDADES	Andalucía	Aragón (2)	Asturias	Baleares	Canarias	Cantabria	Castilla la Mancha	Castilla y León	Cataluña	Extremadura	Galicia	Madrid	Murcia (3)	Navarra	País Vasco	Valencia
TÉCNICA ANALÍTICA de espectrometría de masas en tándem																
ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO AMINOACIDOS																
Fenilcetonuria	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Enfermedad de orina con olor a jarabe de Arce	X	X				X				X	X		X			X
Tirosinemia	X	X				X				X	X		X			X
Citrulinemia	X	X								X	X		X			X
Aciduria Argininsuccinica	X	X								X	X		X			X
Homocistinuria	X	X								X	X		X			X
ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS ORGÁNICOS																
Acidemia propionica	X	X								X	X		X			
Acidemia metilmalónica (Mut)	X	X								X	X		X			
Acidemia metilmalónica (Cbl A, CblB)	X	X								X	X		X			
Acidemia isovalérica	X	X								X	X		X			
Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	X	X									X		X			
Deficiencia de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa	X	X									X		X			
Deficiencia de β-cetotilasa	X	X									X		X			
Aciduria glutarica tipo I	X	X									X		X			
ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS GRASOS																
MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)	X	X								X	X		X		X	
VLCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)	X	X								X	X		X			
LCHAD (def. 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)	X	X								X	X		X			
TFP (def. de proteína trifuncional mitocondrial)	X	X									X		X			
CPT-1 (carnitina palmitoiltransferasa 1)	X	X									X		X			
CPT-2 (carnitina palmitoiltransferasa 2)	X	X									X		X			
MADD (def. múltiple d' acil-CoA deshidrogenasa)	X	X									X		X			
CUD (def. en la captación celular de la carnitina)	X	X									X		X			
OTRAS TÉCNICAS ANALÍTICAS (cromatografía de capa fina, inmunofluorescencia, enzimoimmunoanálisis...)																
Otras enfermedades																
Hemoglobinopatías										X		X			X	
Hipotiroidismo congénito	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Deficiencia de Biotinidasa											X		X			
Galactosemia clásica											X					
Fibrosis Quística		X		X	X			X	X	X	X	X	X		X	
Hiperplasia adrenal congénita		X					X	X		X		X				
(2) Incluye la Rioja (3) Incluye la Ciudad Autónoma de Melilla																
Madrid: Aprobada la ampliación de 15 patologías por MS/MS. En proceso de ejecución.																

Tabla 3. Enfermedades de los programas de Cribado neonatal en Europa Detectadas por espectrometría de masas en tándem. Bodamer OA, I 2007.

Alemania

1. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO AMINOACIDOS**
 - Hiperfenilalaninemia/Fenilcetonuria (PKU)
 - Enfermedad jarabe de arce (MSUD)
2. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS ORGANICOS**
 - Acidemia isovalérica
 - Acidúria glutárica tipo I
3. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS GRASOS**
 - MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)
 - VLCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)
 - LCHAD (def. 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)
 - CPT-1 (carnitina palmitoiltransferasa 1)
 - CPT-2 (carnitina palmitoiltransferasa 2)
4. **OTRAS ENFERMEDADES**
 - Hipotiroidismo congénito
 - Hiperplasia adrenal congénita
 - Galactosémia clásica
 - Deficiencia de Biotinidasa

Austria

1. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO AMINOACIDOS**
 - Hiperfenilalaninemia/Fenilcetonuria (PKU)
 - Enfermedad jarabe de arce (MSUD)
 - Tirosinemia
 - Citrulinemia
 - Homocistinuria
2. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS ORGANICOS**
 - Acidemia propiónica
 - Acidemia metilmalónica (Mut)
 - Acidemia isovalérica
 - Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
 - Deficiencia de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa
 - Deficiencia de β -cetotiolasa
 - Acidúria glutárica tipo I
3. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS GRASOS**
 - MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)
 - VLCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)
 - LCHAD (def. 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)
 - CPT-1 (carnitina palmitoiltransferasa 1)
 - CPT-2 (carnitina palmitoiltransferasa 2)
 - CUD (def. en la captación celular de la carnitina)
4. **OTRAS ENFERMEDADES**
 - Hipotiroidismo congénito
 - Hiperplasia adrenal congénita
 - Fibrosis Quística
 - Galactosémia clásica
 - Deficiencia de Biotinidasa

Bélgica

1. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO AMINOACIDOS**
 - Hiperfenilalaninemia/Fenilcetonuria (PKU)
 - Enfermedad jarabe de arce (MSUD)
 - Tirosinemia
2. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS ORGANICOS**
 - Acidemia propiónica
 - Acidemia metilmalónica (Mut)
 - Acidemia isovalérica
 - Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
 - Deficiencia de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa

- Deficiència de β -cetotilasa
 - Acidúria glutàrica tipo I
3. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS GRASOS**
 - MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)
 - VLCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)
 - LCHAD (def. 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)
 - CPT-1 (carnitina palmitoiltransferasa 1)
 - CPT-2 (carnitina palmitoiltransferasa 2)
 - CUD (def. en la captación celular de la carnitina)
 4. **OTRAS ENFERMEDADES**
 - Hipotiroidismo congénito
 - Hiperplasia adrenal congénita

Dinamarca

1. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO AMINOACIDOS**
 - Hiperfenilalaninemia/Fenilcetonuria (PKU)
 - Enfermedad jarabe de arce (MSUD)
 - Tirosinemia
 - Citrulinemia
2. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS ORGANICOS**
 - Acidemia propiónica
 - Acidemia metilmalónica (Mut)
 - Acidemia isovalérica
 - Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
 - Deficiencia de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa
 - Deficiencia de β -cetotilasa
 - Acidúria glutàrica tipo I
3. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS GRASOS**
 - MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)
 - VLCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)
 - LCHAD (def. 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)
 - CPT-1 (carnitina palmitoiltransferasa 1)
 - CPT-2 (carnitina palmitoiltransferasa 2)
 - CUD (def. en la captación celular de la carnitina)
4. **OTRAS ENFERMEDADES**
 - Hipotiroidismo congénito
 - Hiperplasia adrenal congénita

Inglaterra

1. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO AMINOACIDOS**
 - Hiperfenilalaninemia/Fenilcetonuria (PKU)
2. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS GRASOS**
 - MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)
3. **OTRAS ENFERMEDADES**
 - Hipotiroidismo congénito
 - Fibrosis Quística
 - Síndromes Falciformes (S/S;S/C;S/BT)

Italia

1. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO AMINOACIDOS**
 - Hiperfenilalaninemia/Fenilcetonuria (PKU)
 - Enfermedad jarabe de arce (MSUD)
 - Tirosinemia
 - Citrulinemia
2. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS ORGANICOS**
 - Acidemia propiónica
 - Acidemia metilmalónica (Mut)
 - Acidemia isovalérica
 - Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
 - Acidúria glutàrica tipo I
3. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS GRASOS**
 - MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)
 - VLCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)

- LCHAD (def. 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)
 - CPT-1 (carnitina palmitoiltransferasa 1)
 - CPT-2 (carnitina palmitoiltransferasa 2)
4. **OTRAS ENFERMEDADES**
- Hipotiroidismo congénito
 - Fibrosis Quística

Holanda

1. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO AMINOACIDOS**
 - Hiperfenilalaninemia/Fenilcetonuria (PKU)
 - Enfermedad jarabe de arce (MSUD)
 - Tirosinemia
 - Homocistinuria
2. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS ORGANICOS**
 - Acidemia isovalérica
 - Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
 - Deficiencia de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa
 - Deficiencia de β -cetotilasa
 - Aciduria glutárica tipo I
3. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS GRASOS**
 - MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)
 - VLCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)
 - LCHAD (def. 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)
4. **OTRAS ENFERMEDADES**
 - Hipotiroidismo congénito
 - Hiperplasia adrenal congénita
 - Fibrosis Quística
 - Galactosemia clásica
 - Deficiencia de Biotinidasa

Noruega

1. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO AMINOACIDOS**
 - Hiperfenilalaninemia/Fenilcetonuria (PKU)
 - Enfermedad jarabe de arce (MSUD)
 - Tirosinemia
 - Homocistinuria
2. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS ORGANICOS**
 - Acidemia propiónica
 - Acidemia metilmalónica (Mut)
 - Acidemia isovalérica
 - Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
 - Deficiencia de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa
 - Deficiencia de β -cetotilasa
 - Aciduria glutárica tipo I
3. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS GRASOS**
 - MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)
 - VLCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)
 - LCHAD (def. 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)
 - CPT-1 (carnitina palmitoiltransferasa 1)
 - CUD (def. en la captación celular de la carnitina)
4. **OTRAS ENFERMEDADES**
 - Hipotiroidismo congénito
 - Deficiencia de Biotinidasa

Polonia

5. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO AMINOACIDOS**
 - Hiperfenilalaninemia/Fenilcetonuria (PKU)
 - Enfermedad jarabe de arce (MSUD)
 - Tirosinemia
 - Homocistinuria
6. **ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS ORGANICOS**
 - Acidemia propiónica
 - Acidemia metilmalónica (Mut)

- Acidemia isovalèrica
- Deficiència de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
- Deficiència de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa
- Deficiència de β -cetotiolasa
- Acidúria glutàrica tipo I
- 7. ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS GRASOS
 - MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)
 - VLCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)
 - LCHAD (def. 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)
 - CPT-1 (carnitina palmitoiltransferasa 1)
 - CUD (def. en la captación celular de la carnitina)
- 8. OTRAS ENFERMEDADES
 - Hipotiroidismo congénito
 - Deficiència de Biotinidasa

Portugal

1. ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO AMINOACIDOS
 - Hiperfenilalaninemia/Fenilcetonuria (PKU)
 - Enfermedad jarabe de arce (MSUD)
 - Tirosinemia
 - Citrulinemia
 - Homocistinúria
2. ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS ORGANICOS
 - Acidemia propiónica
 - Acidemia metilmalónica (Mut)
 - Acidemia isovalèrica
 - Deficiència de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
 - Deficiència de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa
 - Acidúria glutàrica tipo I
3. ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS GRASOS
 - MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)
 - VLCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)
 - LCHAD (def. 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)
 - CPT-1 (carnitina palmitoiltransferasa 1)
 - CPT-2 (carnitina palmitoiltransferasa 2)
 - CUD (def. en la captación celular de la carnitina)
4. OTRAS ENFERMEDADES
 - Hipotiroidismo congénito

Suiza

1. ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO AMINOACIDOS
 - Hiperfenilalaninemia/Fenilcetonuria (PKU)
2. ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO ACIDOS GRASOS
 - MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)
3. OTRAS ENFERMEDADES
 - Hipotiroidismo congénito
 - Hiperplasia adrenal congénita
 - Galactosemia
 - Biotinidasa

**Tabla 4 - Panel de enfermedades detectadas por espectrometría de masas en tandem (MS/MS).
American College of Medical Genetics (ACMG):**

- Hiperfenilalaninemia / fenilcetonuria (HFA / PKU).
- Defectos en la biosíntesis del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4).
- Defectos en la regeneración del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4).
- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD).
- Tirosinemia tipo I.
- Aciduria argininosuccínica.
- Citrulinemia tipo I.
- Homocistinuria (deficiencia de cistationina β -sintasa).
- Argininemia.
- Citrulinemia tipo II.
- Tirosinemias tipo II y III ..
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD).
- Deficiencia primaria de carnitina (CUD).
- Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD).
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD).
- Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasas Ia y II (CPT Ia, CPT II).
- Academia glutárica tipo II (MADD).
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCADA).
- Deficiencia de carnitina / acilcarnitina translocasa (Cacti).
- Aciduria glutárica tipo I.
- Academia isovalerico.
- Aciduria 3-hidroxi 3-metil glutárica (HMG).
- Deficiencia de β -cetotiolasa.
- Acidemias metilmalónicas (bl A, B, C, D, Mut).
- Acidemia propiónica.
- Metilcrotonilglicinuria.
- Metilbutirilglicinuria.
- Aciduria 3-metil glutacónica (3MGA).
- Deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa.

Tabla 5. Propuesta de panel de enfermedades para cribar en Castilla la Mancha

ENFERMEDADES	Ampliación cribado	Métodos análisis
ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO DE LOS AMINOACIDOS		E s p e c t r o m e t r í a
Hiperfenilalaninemia/Fenilcetonuria (PKU)	X	
Enfermedad jarabe de arce (MSUD)	X	
Tirosinemia	X	
Homocistinuria	X	
ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO DE LOS ACIDOS ORGANICOS		
Aciduria glutárica tipo I	X	
Acidemia isovalérica	X	
Acidemia propiónica	X	
Deficiencia de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa	X	
Acidémias metilmalónicas	X	
Deficiencia de β -cetotilasa	X	
ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL METABOLISMO DE LOS ACIDOS GRASOS		M S / M S
MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)	X	
VLCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)	X	
LCHAD (def. 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)	X	
CUD (def. en la captación celular de la carnitina)	X	
TFP (def. de proteína trifuncional mitocondrial)	X	
OTRAS ENFERMEDADES		O t r o s
Síndromes Falciformes (S/S;S/C;S/BT)	Según población y prevalencia	
Hipotiroidismo congénito	X	
Deficiencia de Biotinidasa	Según población y prevalencia	
Galactosemia clásica	Según población y prevalencia	
Fibrosis Quística	X	