



CRIBADO NEONATAL DE METABOLOPATÍAS CONGÉNITAS

Autor: José Galbe Sánchez-Ventura

Deben identificarse todos aquellos recién nacidos no sometidos a cribado metabólico para fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito. Estos niños han de ser enviados con prontitud al laboratorio de referencia. La prueba puede ser también realizada en el propio centro de salud y remitida posteriormente al centro regional correspondiente.

INTRODUCCIÓN

La detección sistemática de metabolopatías neonatales se inicia en España, al igual que en otros países de nuestro entorno, a finales de la década de los setenta. Desde entonces, la mayoría de los países desarrollados han introducido programas de detección de metabolopatías, centrados fundamentalmente en el cribado del hipotiroidismo congénito (HC) y de la fenilcetonuria (FC). El número de pruebas de cribado realizadas y la frecuencia respectiva de HC en las distintas comunidades, puede verse en la tabla 1.

Tabla 1. Cribado de metabolopatías congénitas en España

Metabolopatías/año	Cribados	Detectados	Incidencia	Edad al diagnóstico
FC hasta 1998	7.508.296	704	1/10.666	15,1 días
FC 1999	378.479	20	1/18.923	-
HC hasta 1998	6.922.761	2.938	1/2.356	11,9 días
HC 1999	380.249	184	1/2.223	-
HSC 1999	93.502	9	1/10.389	16,2 días
FQP 1999	37.425	10	1/3.743	19-37 días

FC: fenilcetonuria; HC: hipotiroidismo congénito; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; FQP: fibrosis quística.

Fuente: Dulin E et al. Estado actual de los programas de cribado en España. Acta Ped Esp 2001; 59: 467-78

Los criterios que deben cumplirse para incluir el cribado de errores innatos del metabolismo, son los siguientes:

- Debe tratarse de una anomalía relativamente frecuente, al menos 1:15.000 recién nacidos.
- Debe producir una grave anomalía metabólica.
- Debe ser difícil de diagnosticar clínicamente en periodo neonatal.
- El diagnóstico clínico debe producirse tras una fase preclínica asintomática, cuando el pronóstico es malo.
- Debe existir un marcador bioquímico con una buena sensibilidad y especificidad, que permita discriminar los recién nacidos sanos de los enfermos durante la fase preclínica.
- Debe ser posible realizar un tratamiento de la enfermedad de forma precoz, que mejore sensiblemente el pronóstico de la misma.
- El coste del programa de prevención debe ajustarse a los criterios de evaluación económica como todo programa de salud pública.

Otras metabolopatías aparte de la HC y el FC han sido incluidas en distintos programas de cribado de metabolopatías, tal es el caso del déficit de 21 hidroxilasa, fibrosis quística, drepanocitosis, déficit de biotinidasa, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce y la galactosemia. Su inclusión o no, depende de la incidencia de las mismas en cada país, de la disponibilidad de recursos y de la política sanitaria. Nos referiremos exclusivamente a la FC y al HC, por ser unánimemente aceptadas en todos los programas.

CRIBADO DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Magnitud del problema

Desde el nacimiento de los programas de cribado neonatal, cerca de 40 millones de niños en todo el mundo han sido sometidos a cribado para HC. En la tabla 1 podemos ver el número de niños examinados en España en los periodos de tiempo mencionados y la frecuencia de HC en cada una de estas comunidades. En España, la cobertura del cribado metabólico es prácticamente del 100%, así como del seguimiento posterior de los positivos. Cada año se diagnostican en España unos 100 recién nacidos y el cómputo total desde la puesta en marcha del programa es de 3.222 niños que se han beneficiado del diagnóstico precoz. (Mayayo 1993 y Dulin 2001)

El hipotiroidismo fetal es causa de importantes alteraciones en el desarrollo cerebral del feto, produciendo alteraciones estructurales permanentes. De la semana 10ª a la 18ª de gestación se produce una fase de rápido crecimiento cerebral y es en esta época cuando se forman los neuroblastos. La proliferación neuronal queda casi completada hacia los 7 meses de gestación, aunque puede continuar hasta los 6 meses de vida postnatal. La mielinización se termina hacia el final del segundo año y la proliferación de la neuroglía a final del tercero.

Las hormonas tiroideas son fundamentales en todo este proceso (Rodríguez Sánchez ML et al. 1994), sobre todo para la mielinización de las fibras y arborización de las dendritas. La síntesis fetal de hormonas tiroideas comienza hacia la semana 10ª-12ª y sus niveles son bajos hasta la 20ª semana. En esta fase, el feto depende de las hormonas tiroideas maternas que cruzan la placenta.

Además, las hormonas tiroideas influyen en la osificación, crecimiento, producción de calor, frecuencia cardíaca y otras importantes funciones.

El HC rara vez se podrá diagnosticar por la sintomatología clínica en un recién nacido. Se estima que solamente un 5% de los recién nacidos con HC presentarán sintomatología clínica.

La tabla 2 muestra, de forma resumida, las manifestaciones más frecuentes.

Tabla 2. Signos y síntomas clínicos en el hipotiroidismo congénito

Fontanela posterior > 0,5 cm	Hipotonía
Ictericia prolongada	Problemas alimentarios
Llanto ronco	Hipoactividad
Piel seca	Hipotermia
Ruido nasal	Bocio
Hernia umbilical	Somnolencia
Facies hipotiroidea	Pelo recio
Macroglosia	Vómitos
Estreñimiento	Bradicardia

Fuente: Rodríguez M, 1994

En la tabla 3 puede verse el ya clásico índice de Letarte para la valoración del grado de hipotiroidismo; es patológico con cifras superiores a 4 (Mayayo E et al, 1993).

Tabla 3. Índice de hipotiroidismo neonatal (Letarte)

Característica	Puntuación
Sexo femenino	0,3
Gestación > 40 semanas	0,3
Ictericia	0,3
Peso > 3.500 g	0,5
Hernia umbilical	0,8
Problemas de alimentación	0,9
Hipotonía	0,9
Estreñimiento	1,0
Macroglosia	1,1
Inactividad	1,1
Piel marmorata	1,1
Piel seca	1,4
Fontanela posterior > 0,5 cm	1,4
Facies típica	2,8

Fuente: Letarte J, 1980

Las causas más frecuentes del HC son las alteraciones de la embriogénesis con agenesia tiroidea o la ectopia tiroidea con tiroides hipoplásico, generalmente sublingual. En otras ocasiones las alteraciones de la hormonogénesis tiroidea asociadas o no a bocio, son las causantes del HC.

En algunos casos el HC es transitorio, aunque su repercusión neurológica pueda ser igualmente grave. Esto ocurre cuando hay un excesivo aporte de yodo durante el embarazo y el parto: jarabes yodados, contrastes radiológicos y antisépticos cutáneos. En otros casos, la causa es el uso de antitiroideos por la madre o el paso transplacentario de anticuerpos antitiroideos. La inmadurez hipotalámica, el bajo peso para la edad gestacional o la prematuridad, son también causas de HC. Existen casos secundarios o terciarios de origen hipofisario o hipotalámico, con deficiencia hormonal, aislada o múltiple. En estos últimos casos pueden asociarse a malformaciones de la línea media o a anoxia neonatal.

Las relaciones entre la funciones tiroideas maternas y fetales son particularmente importantes. Hasta la 20ª semana de gestación el feto no es capaz de sintetizar sus propias hormonas tiroideas pero sí que dispone de receptores para ellas. De esta forma su función tiroidea es dependiente de las hormonas que le proporciona la madre vía transplacentaria. Si en esta fase la madre padece un hipotiroidismo importante una carencia severa de yodo las consecuencias para el desarrollo cerebral del feto son irreversibles e irrecuperables. Desde la 21ª semana el feto es ya capaz de elaborar hormonas tiroideas aunque depende todavía, en buena medida de las de origen materno. Es por esto que un nacimiento prematuro priva al niño de una fuente importante de hormonas tiroideas cuando la elaboración propia no funciona todavía a pleno rendimiento.

Desde un punto de vista comunitario el cribado del HC se ha utilizado también como herramienta de monitorización de la carencia de yodo en una determinada región, país o comunidad. En aquellas zonas con una alta prevalencia de la carencia de yodo las cifras de TSH en el test de cribado neonatal tiende a ser más alta por encima de 5 mU/ml. El objetivo debe ser que menos de un 3% de los test de con TSH superen esta cifra. Se clasifica la carencia yodada de una comunidad como tipo I o leve si el porcentaje de tests de TSH > 5 mU/ml están entre el 3 y el 19,9%. Tipo II o moderada si esta cifra está entre el 20 y el 39,9% y Tipo III o grave si es mayor del 40%.

Diagnóstico

Se realiza mediante la valoración del índice de Letarte y las determinaciones de T3, T4, fT4, TSH, yoduria, tiroglobulina, Ac. antitiroideos, gammagrafía y ecografía tiroideas, y edad ósea. En algunos casos pueden ser necesarias otras pruebas.

El tratamiento del HC se realiza con levo tiroxina, que ha demostrado ser muy eficaz, siempre y cuando se inicie en los primeros quince días de vida. El pronóstico está ligado a la duración del hipotiroidismo prenatal, que se correlaciona con el grado de retraso en la maduración ósea y con la precocidad de inicio del tratamiento. La dosis de levo tiroxina oscila entre 10-15 mcg/Kg/día.

Prueba de cribado

Si bien lo ideal sería utilizar en todos los casos la determinación de T4 y TSH, los programas de cribado adoptan una de estas estrategias alternativas.

- Detección primaria de T4 seguida de la de la TSH en caso de que la T4 sea inferior al percentil 10 .
- Determinación Primaria de la TSH seguida de la de T4 cuando esta supera una cifra umbral de alrededor de 25 mcU/mL.
- Determinación de T4 y TSH simultáneamente.
- Determinación de T4 y TSH más una segunda determinación 4-6 semanas después.

Cada estrategia tiene ventajas e inconvenientes (Grupo de trabajo sobre Hipotiroidismo congénito. Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica 1993, Comité de Genética de la

Academia Americana de Pediatría 1989, Academias Americana de Pediatría y Americana del Tiroides, 1987 y AAP Secciones de Endocrinología, Genética y Asociación Americana del Tiroides 1993).

En EE. UU. se ha adoptado la estrategia basada en la T4, mientras que en Europa y Japón se determina la TSH en primer lugar. La estrategia de la T4 es más costosa desde el punto de vista económico, pero permite la detección de HC secundarios, terciarios y por déficit de TBG sin elevación de la TSH, si bien en este caso serán necesarios para el diagnóstico los test de TSH y TRF, y determinaciones de TBG. Por contra, se puede decir que estos trastornos son mucho más raros, de menor gravedad y en el caso de los HC secundarios y terciarios, generalmente asociados a otros defectos.

El porcentaje de falsos positivos con la estrategia de la TSH como determinación primaria es de alrededor del 0,05%, y del 0,3% para la estrategia de la T4 (American Academy of Pediatrics, 1993). Los falsos negativos suponen entre un 5% y un 10% de todos los niños con HC para cualquiera de los test de cribado (American Academy of Pediatrics. Section on Endocrinology & Committee on Genetics. American Thyroid Association. Committee on Public Health, 1993).

En la tabla 4 se muestra el proceso diagnóstico basado en la determinación de TSH en primer lugar.

Tabla 4. Valoración analítica al diagnóstico inicial del hipotiroidismo congénito primario

TSH (mcU/ml)	T4 (mcU/ml)	Diagnóstico
< 25	-	Normal
25 - 45	> 6	HC improbable
	< 6	HC muy probable
45 - 80	> 6	HC probable
	< 6	HC muy probable
> 80	-	HC muy probable

Fuente: Rodríguez M et al., 1994

En los recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional se realizará una segunda determinación a los 7-14 días (o a las 32 semanas de edad corregida). Se sabe que, tras el nacimiento, los valores de T3, T4 y TSH aumentan por causas no conocidas. Algunos niños prematuros tienen elevaciones de la TSH y amplias fluctuaciones en los niveles de T3 y T4, así como a los recién nacidos que hayan precisado cuidados intensivos o hayan recibido tratamiento con dopamina o lodo en sus diversas formas de administración para valorar correctamente los niveles de TSH. Otro factor a tener en cuenta es el momento de la extracción; cuando el programa incluya el cribado de hiperplasia suprarrenal congénita, el test no debe demorarse más allá del tercer día de vida.

Casi todos los autores proponen que el cribado se realice antes del alta del recién nacido de la maternidad. En aquellos casos de altas precoces, es necesario realizar segundas determinaciones a los 7 días, al igual que con las muestras de las primeras 24-48 horas. De la misma forma se realizará una segunda determinación a los prematuros, recién nacidos que hayan precisado cuidados intensivos o hayan recibido yodo en sus diversas formas de administración. Todos ellos precisarán una segunda determinación a los catorce días.

El laboratorio de cribado (Grupo Europeo de trabajo sobre Hipotiroidismo Congénito, 1993) debe estar centralizado y controlar una población de unos 40.000 recién nacidos al año, así como estar homologado en cuanto a normas de control de calidad.

CRIBADO DE LA FENILCETONURIA

Magnitud del problema

La fenilcetonuria (FC) es un error innato del metabolismo en el que existe un defecto de hidroxilación de la fenilalanina (FA), que no puede convertirse en tirosina, como consecuencia del déficit de fenilalanin-hidroxilasa (FAOH) o de la dihidropterina reductasa (DPHR). Esta última enzima, necesita para su actuación de la presencia de tetrahidropterina (BH4). La tirosina se convierte así en un aminoácido esencial para el organismo, a la vez que se produce un aumento de fenilalanina (FA) en la sangre y aumenta su transaminación como vía metabólica alternativa. Se acumulan asimismo los ácidos fenilpirúvico, feniláctico y fenilacético. El defecto en la síntesis de FAOH se debe a una anomalía génica localizada en el cromosoma 12, y el de la DPHR en el cromosoma 4 (Baldellou A, 1993). Existen también formas con déficits parciales. La incidencia de la FC es en España puede verse en la tabla 1. El número de recién nacidos sometidos a cribado en todo el mundo desde el nacimiento de estos programas es de unos 20 millones.

La FC produce un retraso psicomotor y un deterioro intelectual, irreversibles en poco tiempo. Estos trastornos pueden prevenirse si se instaura precozmente una dieta pobre en fenilalanina. Pueden producirse cuadros psicóticos de tipo autista, convulsiones, síndrome de West, convulsiones generalizadas y también un eczema facial muy rebelde. Los niños con FC suelen ser de tez pálida, rubios y con un olor característico a paja mojada.

Los elevados niveles de FA en la sangre, dan lugar a alteraciones estructurales del sistema nervioso central, con interferencia en el proceso de maduración cerebral, en la migración de los neuroblastos y en la estratificación del córtex. Hay también zonas corticales con heterotopia. Todo ello sugiere una alteración del desarrollo en el tercer trimestre de la gestación. Existen alteraciones en la mielinización, zonas de degeneración quística e hipopigmentación del *locus coeruleus* (Menkes, 1980). Estas alteraciones neuropatológicas producen un grave retraso mental si no se inicia precozmente una alimentación pobre en FA.

Cribado metabólico

Se realiza mediante la técnica de Guthrie, descrita en 1963 por este autor. Consiste en la detección de FA mediante la inhibición que el metabolito beta 2 tienialanina, derivado de la FA, produce sobre el crecimiento del *Bacillus subtilis* (cepa ATCC 60.51). En la siguiente tabla (tabla 5) se puede ver la actitud a seguir, en función de las cifras de FA en el cribado neonatal (Test de Guthrie).

Fenilalaninemia (mg/dl)	Actitud
< 4	- Normalidad
4 - 12*	- Valorar posible hiperfenilalaninemia transitoria - Investigar tirosina y cofactores - Valorar test de sobrecarga oral de FA - Si FA > 6 mg/dl, valorar dieta pobre en FA
> 12*	- Dieta pobre en FA - Investigar tirosina y cofactores - Probable FC clásica

(*) Al menos en dos determinaciones

No toda elevación de la FA sanguínea se debe a una FC. Existen formas debidas a inmadurez enzimática. En algunos casos la inmadurez enzimática da lugar a cifras de FA de 5 a 10 mg/dl y otras, tras una sobrecarga oral. Si existe una deficiencia en el sistema de los cofactores, las cifras de FA pueden ser superiores a 15 mg/dl. En los casos de elevaciones moderadas estará indicado el test de sobrecarga oral de FA con 100 mg/Kg/día durante 5 días: cifras de 4-10 mg/dl de FA indicarán hiperfenilalaninemia transitoria, de 10 a 20 mg/dl la forma atípica de FC y FA > 20 mg/dl, la FC clásica. En los casos de deficiencia de bipterina, la administración de la misma tras la sobrecarga oral de FA producirá un descenso de los niveles de la misma. El diagnóstico de la FC reside en la demostración del déficit enzimático intraeritrocitario (Frezal J y Farriax JP, 1992).

El test de cribado tiene una sensibilidad y una especificidad cercanas al 99% (Baldellou A, 1993).

Seguimiento de los niños con FC

Es preciso instaurar precozmente un régimen dietético y se hará un seguimiento especializado por parte de profesionales especialistas en dietética, puesto que un régimen demasiado estricto puede dar lugar a importantes carencias nutritivas. Se deben monitorizar los niveles de FA, manteniéndolos entre 3 y 6 mg/dl. Existe controversia sobre el tiempo que debe durar este régimen alimentario; muchos expertos afirman que debe mantenerse unos 8-10 años. Sin embargo el informe del Comité de Genética de la Academia Americana de Pediatría de 1992, recomienda que se prolongue de forma indefinida, puesto que los niveles de FA elevados durante cortos periodos de tiempo pueden producir serios trastornos de conducta y eccema facial.

Mención aparte merece el caso de la adolescente fenilcetonúrica en periodo fértil, puesto que los niños de madres con FC pueden verse gravemente afectados (Estudio colaborativo norteamericano de FC materna, 1993), siendo las afecciones más comunes las siguientes: cardiopatía congénita, microcefalia, retraso mental, retraso de crecimiento intrauterino. Los niveles de FA fetal suelen ser el doble de los de la madre, por lo que estas mujeres deben realizar un régimen dietético antes del embarazo. La gestación debe ser cuidadosamente controlada y planificada, y sus niveles de FA monitorizados.

CRIBADO DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC)

Debida generalmente a la ausencia o disminución del enzima 21 hidroxilasa que da lugar a un bloqueo en la síntesis de cortisol con aumento secundario de la síntesis de andrógenos y virilización del feto. Se produce asimismo con mucha frecuencia un cuadro de pérdida salina hacia las dos semanas de vida. El cribado y la detección de portadores es posible mediante la determinación de la 17 hidroxiprogesterona. La prevalencia en España es de alrededor de 1:15000. El tratamiento con hidrocortisona estabiliza el problema y permite un crecimiento normal. En algunos casos se precisa añadir mineralcorticoides. El cribado con la 17 OH progesterona tiene un VPP entre el 2 y el 3% y un VPN de un 99%. Es controvertida la necesidad de cribado sistemático ya que si bien es cierto que en algunos casos permite anticipar la pérdida de sal y contribuye a mejorar la asignación precoz de sexo en casos de ambigüedad sexual no es menos cierto que en un amplio estudio realizado en Zúrich sobre necropsias de recién nacidos fallecidos por causas diversas y sin diagnóstico claro no se encontró ningún caso de HSC. Podemos ver la magnitud del problema en España en la tabla 1.

CRIBADO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA DE PÁNCREAS (FQP)

Magnitud del problema

La FQP es la una enfermedad metabólica hereditaria más común entre la raza caucásica ,se hereda con carácter autosómico recesivo. Su frecuencia oscila entre 1:2.000 a 1:5.000 y 1 de cada 25 son portadores (ver tabla 1).Está producida por una mutación del gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana o CFTR ubicado en el brazo largo del cromosoma 7.Clínicamente se caracteriza por una anomalía exocrina generalizada con una anormal viscosidad de todas las secreciones exocrinas que ven de esta forma dificultad su eliminación acumulándose en los conductos excretorios. En el aparato respiratorio hay una bronconeumopatía crónica, sinusitis y poliposis nasal. En el tracto digestivo se produce en muchos casos un íleo meconial en la época feto neonatal pero también una insuficiencia pancreática con esteatorrea y desnutrición, alteraciones hepáticas con fibrosis y finalmente una verdadera cirrosis biliar. En el aparato reproductor masculino una azoospermia o agenesia de vasos deferentes. La anomalía en la CFTR lleva asimismo a una alteración en los canales del cloro con una mayor concentración de ClNa en el sudor. En situaciones de sudoración profusa se puede llegar a producir cuadros de deshidratación hiponatémica. Es típica la colonización precoz por *Pseudomona aeruginosa* y *Burkholderia cepacia* seleccionándose cepas resistentes y que provocan una mayor inflamación bronquial y con secreción de un material mucoide que agrava el cuadro respiratorio. La enfermedad es de penetrancia variable de modo que no todos los enfermos presentan el mismo cuadro ni desarrollan el cuadro completo. Desde que es posible analizar el ADN genómico se conocen más de 700 mutaciones para el gen de la CFTR. La más frecuente es la delta F508 (DF508) que en España representa un 50% de todas las mutaciones y un 70% en otros países. Otras mutaciones frecuentes son la G542X que representa un 8% en nuestro país y la N1303K un 2%.

No existe un tratamiento específico y curativo de la FQP. El tratamiento se basa en: administración de enzimas pancreáticos con recubrimiento entérico y la asistencia nutricional precoz para paliar los síntomas digestivos. En las formas de predominio respiratorio es importante evitar o retrasar al menos la colonización por *pseudomona* evitando las hospitalizaciones múltiples y administrando de forma precoz y agresiva antibióticos antipseudomona de forma preferentemente aerosolizada .Las vacunas antipseudomona no han dado los resultados esperados. La fisioterapia respiratoria es también importante. La inflamación pulmonar ha sido también tratada con ibuprofeno pero todavía faltan pruebas sobre la eficacia de este fármaco. Se han utilizado nuevos mucolíticos anti ADN asa con resultados variables. Se ha ensayado también el tratamiento con amilorida aerosolizada para mejorar las pérdidas de ClNa. Existen ensayos de carácter experimental con adenovirus incapaces de replicarse y que vehiculan los genes de los que el enfermo carece .En casos más avanzados se dispone del recurso al trasplante pulmonar o hepático.

Técnica de cribado

El primer intento de cribado para la FQP se produce en los años cincuenta mediante el test del meconio que utilizaba muestras secas de meconio determinando la albúmina presente en el mismo ya que los enfermos de FQP presentaban una mayor concentración. Posteriormente y desde finales de los setenta se utilizó la Tripsina inmunorreactiva (*TIR*) en macha de sangre seca ya que la concentración plasmática de esta sustancia aumentaba en la FQP. Con esta técnica la sensibilidad era de hasta el 85% y un VPP de hasta el 12,5% para un punto de corte de 180 ng/ml pero su confirmación requería una segunda determinación y un test del sudor pasado un mes. Esto hacía que la espera fuese muy larga y la gestión de los falsos positivos inaceptable. Posteriormente se ha desarrollado ya en los años ochenta y noventa la tecnología de análisis del ADN. Actualmente el cribado se realiza con una técnica combinada. Se utiliza la misma mancha de sangre que para otras metabolopatías se determina la TIR en primera instancia y si esta supera un punto de corte de 110 ng/ml se realiza sobre la misma muestra un análisis del ADN buscando la mutación DF508.En algunos programas se puede combinar con la búsqueda de otras mutaciones pero esto lógicamente dependerá de la prevalencia de la DF508 que en España es del 50% y en otros países llega hasta el 70%.Con esta técnica secuencial TIR/ADN la sensibilidad es prácticamente del 100% y la especificidad del 99,5% y el

VPP de alrededor de 15,2% .El coste del test es de unos 5.5 dólares lo que supone entre 18.000 y 30.000 dólares por caso según programas y cifras de prevalencia. Podemos compararlo con los 10.000 dólares que cuesta diagnosticar cada HC o los 23.000 dólares que cuesta cada FC en cifras aproximadas. Lógicamente el cribado de la FQP encarece el proceso de cribado neonatal pero comparativamente no es más costoso que el cribado de la FC .La prueba es por tanto sensible, específica, aceptable y rápida. El diagnóstico de FQP requiere la confirmación mediante un estudio completo con determinaciones seriadas de CINA en sudor.

Los argumentos a favor del cribado de la FQP residen en el supuesto de que un tratamiento precoz mejora los resultados de la enfermedad y en que las poblaciones sometidas a cribado evolucionan mejor que las que se abandonan a la suerte del diagnóstico clínico. Veamos cuales son las evidencias en uno y otro sentido.

- Argumentos a favor del cribado de la FQP:

El cribado de FQP permite el diagnóstico precoz tanto de homocigotos como de heterocigotos para la mutación DF508 y esto da lugar a consejo genético. Las poblaciones sometidas a cribado y detectadas como enfermos o portadores toman medidas contraceptivas en mayor proporción que aquellas poblaciones de enfermos y portadores no sometidos a cribado sistemático. El diagnóstico se realiza además más precozmente con el cribado y permite un tratamiento más precoz. La detección por cribado permite poner de manifiesto a todos los que padecen el trastorno de una u otra forma, permitirá conocer mejor la evolución natural de la enfermedad y disponer de una cohorte con un amplio espectro de manifestaciones clínicas para seguimiento y ensayos clínicos. El cribado permite anticipar y prevenir la deshidratación hiponatémica por situaciones de aumento de la sudoración. El crecimiento y desarrollo de las poblaciones de FQP sometidas a cribado es mejor durante los primeros 10 años de vida ajustando los datos para un mismo nivel de función pancreática y también es menor el deterioro de la función pulmonar. El cribado permite asimismo la prevención o el retraso de la colonización por pseudomona en muchos casos determinante de la evolución respiratoria de los niños con FQP. Algunos estudios muestran un menor número de infecciones respiratorias a los dos años de vida en niños con FQP sometidos a cribado respecto a los no sometidos a cribado.

- Argumentos en contra del cribado de la FQP:

No existe un buen grado de evidencia científica que ponga de manifiesto la mejor evolución de las poblaciones sometidas a cribado. Algunos estudios presentan ciertos problemas metodológicos: estudios randomizados pero no ciegos y estudios no controlados .Los niños diagnosticados por cribado pueden no ser representativos de todos los niños con FQP. Esto es debido a que los niños con FQP diagnosticados por cribado pueden representar un subgrupo de niños con una enfermedad más leve que podría pasar desapercibida de no hacerse cribado. Por el contrario los niños con diagnóstico clínico sin cribado representan aquellos que tienen formas de enfermedad más agresiva y con un pronóstico peor. Estas dos poblaciones tampoco son igualmente comparables en los primeros 3 ó 4 años de seguimiento que en períodos posteriores. Cuando se analizan comparativamente las diferencias de los períodos de seguimiento posteriores a los cuatro años estas no son tan grandes. Por otra parte no se han descrito tratamientos plenamente eficaces para la prevención del deterioro pulmonar en la FQP. Los tratamientos para la erradicación de pseudomona tienen una eficacia parcial ,si bien puede retrasarse el inicio en la colonización por pseudomona evitando las hospitalizaciones innecesarias y los contagios de unos niños a otros. Las vacunas antipseudomona tampoco se han mostrado eficaces por el momento.

Son necesarios por tanto más estudios para llegar a demostrar una mejor evolución de las FQP sometidas a cribado y debe alentarse a la realización de tales estudios con carácter experimental. Es incuestionable no obstante que la precocidad en el diagnóstico conduce a un mejor consejo genético para la toma de decisiones en la esfera reproductiva.

Como conclusión se puede decir que el cribado de la FQP es hoy técnicamente posible y fácil de realizar y con un coste aceptable que permite un consejo genético mejor y más precoz ,pero existen dudas sobre la mejor evolución de las poblaciones sometidas

a cribado. Se necesitarán más programas de cribado para comparar series de FQP sometidas y no sometidas a cribado.

CRIBADO DE LA DREPANOCITOSIS O ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES:

Magnitud del problema

Es pertinente comentar la posibilidad de realizar cribado selectivo de esta enfermedad dada la creciente presencia en España de población de origen subsahariano. La incidencia en este colectivo es de alrededor de 1:400. La enfermedad cursa con anemia y crisis vasooclusivas que cursan con síntomas dolorosos en cualquier punto del organismo y posibilidad de sepsis por asplenia funcional. Es importante la detección de estos niños ya que en ellos está indicada la profilaxis con penicilina y la vacunación antineumocócica y antimeningocócica para prevenir complicaciones infecciosas. La profilaxis con penicilina reduce hasta en un 84% la incidencia de sepsis por *Streptococcus pneumoniae*. El cribado se realiza mediante electroforesis de Hb en sangre de cordón a pH alcalino o a pH ácido. Otras técnicas más sofisticadas y costosas son la cromatografía líquida o las técnicas de análisis genético. El cribado de esta enfermedad estaría indicada en población de origen subsahariano, afroamericana o del sudeste asiático dada la alta prevalencia en estos colectivos y la necesidad de realizar profilaxis con penicilina y vacunación antineumococo y meningococo. Es pertinente comentar la posibilidad de realizar cribado selectivo de esta enfermedad dada la creciente presencia en España de población de origen subsahariano. La incidencia en este colectivo es de alrededor de 1:400. La enfermedad cursa con anemia, crisis vasooclusivas que cursan con síntomas dolorosos en cualquier punto del organismo y posibilidad de sepsis por asplenia funcional. Es importante la detección de estos niños ya que en ellos está indicada la profilaxis con penicilina y la vacunación antineumocócica y antimeningocócica para prevenir complicaciones infecciosas. La profilaxis con penicilina reduce hasta en un 84% la incidencia de sepsis por *Streptococcus pneumoniae*.

Técnica de Cribado

El cribado se realiza mediante electroforesis de Hb en sangre de cordón a pH alcalino o a pH ácido. Otras técnicas más sofisticadas y costosas son la cromatografía líquida o las técnicas de análisis genético. **El cribado de esta enfermedad estaría indicada en población de origen subsahariano, afroamericana o del sudeste asiático** dada la alta prevalencia en estos colectivos y la necesidad de realizar profilaxis con penicilina y vacunación antineumococo y meningococo.

OTRAS METABOLOPATÍAS

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Es una enfermedad cuyo defecto bioquímico y genético está bien caracterizado. Su incidencia puede estar alrededor de 1:85.000. Sus características clínicas son: convulsiones neonatales, encefalopatía precoz, retraso psicomotor precoz. Debuta en período neonatal y suele ser letal. El tratamiento dietético previene aunque no de forma completa el desarrollo de las crisis metabólicas. No hay un período libre de síntomas que pueda ser utilizado para prevenir la enfermedad ya que su inicio es muy precoz: a los 4-7 días de vida. El diagnóstico neonatal es posible mediante "dry spot" a través de un test de inhibición del crecimiento bacteriano. En esta metabolopatía se cumplen alguno de los criterios requeridos para ser incluida en programas de cribado pero no hay evidencia del cumplimiento de todos los criterios : baja incidencia, inicio muy precoz con lo que el período preclínico a menudo no existe.

Homocistinuria

Es una metabopatía cuya historia natural es bien conocida hoy en día. Su incidencia es de 1:234.000-1.29.1000. Suele producir enfermedad neurológica y manifestaciones tromboembólicas, deficiencia visual con ectopia del cristalino. Su tratamiento consiste en el aporte dietético de piridoxina y L-cisteína con restricción de metionina. El inicio precoz de la dieta mejora mucho el porvenir intelectual de estos niños. El diagnóstico se hace con "dry spot" mediante técnica de inhibición del crecimiento bacteriano en presencia de hipermetioninemia o también mediante cromatografía. La homocistinuria cumple algunos criterios pero no todos para ser considerada en un programa de cribado: baja incidencia, el tratamiento dietético a largo plazo no tiene una efectividad demostrada.

Tirosinemia tipo I

El espectro de la enfermedad y sus características fenotípicas son bien conocidas. Su incidencia es de 1:105.000. Se caracteriza por fallo hepático y disfunción túbulorrenal, crisis neurológicas y carcinoma hepatocelular en la 2ª década de la vida. El tratamiento dietético es eficaz. En algunos casos es necesario el trasplante hepático. Puede debutar las primeras semanas de vida o hacer su aparición más tardíamente a lo largo de la infancia. Se diagnostica por "dry spot" por fluorometría. No reúne criterios para ser incluida en programas de cribado: baja incidencia y no evidencia de que el tratamiento precoz en período presintomático mejore el pronóstico a plazo.

Deficiencia de Acyl coenzima A de cadena media (MCAD)

Trastorno bien caracterizada desde el punto de vista clínico y genético. Su incidencia es de alrededor de 1:6.500 a 1: 20.000. Se caracteriza por crisis hipoglucémicas severas de inicio en período neonatal así como encefalopatía. En las fases posteriores de la vida aparece rhabdomiolisis. El tratamiento consiste en la ingesta elevada de hidratos de carbono y suplementos de L-carnitina durante las crisis. El debut de la enfermedad puede presentarse en período neonatal aunque esto no es lo más habitual. Lo más frecuente es que durante este período los niños estén asintomáticos. El cribado se realiza mediante la determinación de octanoilcarnitina en mancha seca de sangre "dry spot" en período neonatal. Esta metabopatía **reúne la mayoría de los criterios de cribado excepto que su incidencia real no es bien conocida**, no se tienen cifras sobre coste eficacia y sobre todo los resultados del cribado sobre la enfermedad a largo plazo.

Trastorno mitocondrial de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga

Son una serie de trastornos heterogéneos en cuanto a su presentación y diversidad de manifestaciones clínicas: hipoglucemia, encefalopatía, muerte precoz en algunos casos. En casos tardíos cardiomiopatía. Existen también formas leves. El pronóstico es asimismo muy variable. Su incidencia real se desconoce aunque son trastornos muy raros. El tratamiento puede ser eficaz en los casos leves cuando la afectación es severa el pronóstico es asimismo malo. No se conoce el período presintomático. Se diagnostica por "dry spot" mediante las determinaciones de acylcarnitinas de cadena larga (C14-C18). Sin embargo la técnica es compleja y no todos los casos son detectados. **No reúne los criterios de cribado:** baja incidencia, test de cribado complejo, existencia de numerosos falsos negativos, falta de evidencia de eficacia del tratamiento, período presintomático no conocido.

Deficiencia múltiple de acyl coenzima A deshidrogenasa

Es un trastorno de presentación y pronóstico variables y de historia natural e incidencia no bien conocidas. Su presentación varía desde casos con hipoglucemia severa, acidosis, convulsiones, síntomas neurológicos, hiperamonemia, muerte precoz hasta casos tardíos y oligosintomáticos. Los casos leves pueden responder a una dieta con una mayor ingesta de hidratos de carbono, reducción de grasas, proteínas, L-carnitina y riboflavina. Las formas severas a menudo no responden a ningún tratamiento. Los síntomas pueden presentarse en

período neonatal sin dar tiempo a realizar el cribado. **No reúne todos los criterios para el cribado.**

Aciduria metilmalónica

Trastorno bien caracterizado si bien sus pronóstico a largo plazo no está muy claro. Su incidencia no es bien conocida probablemente menor de 1:80.000 . La clínica consisten crisis metabólicas de presentación aguda y que representan una amenaza para la vida. A menudo cursa con trastorno neurológico a largo plazo. El tratamiento consiste en dieta, aportes de L-carnitina, a veces trasplantes de órgano, tratamiento con GH y aportes de B12 en algunos casos que responden al tratamiento vitamínico. La presentación es a menudo en período neonatal si bien hay casos de presentación tardía. El cribado se hace con "dry spot" mediante determinaciones de propionilcarnitinas. La intervención precoz no garantiza un mejor pronóstico. **No reúne todos los criterios de cribado.**

Acidemia propiónica

Trastorno bien caracterizado de incidencia desconocida probablemente menor a 1:100000. Se caracteriza por episodios metabólicos agudos y afectación neurológica a largo plazo. El tratamiento es aporte de L-Carnitina, tratamiento con GH, a veces trasplante de órganos y en otros tratamiento con B12 .La presentación es neonatal en algunos casos con formas de presentación tardía. El cribado se realiza mediante "dry spot" mediante la determinación de propionilcarnitinas. La intervención precoz no garantiza un mejor pronóstico. **No reúne todos los criterios de cribado.**

Acidemia isovalérica

Trastorno bien caracterizado con una incidencia probablemente inferior a 1:200.000. Se presenta en período neonatal con un cuadro de acidosis, vómitos, temblores, coma, deterioro neurológico y muerte en período neonatal y en algunos casos más tardía. El tratamiento consiste en una dieta con aportes de glicina y L-carnitina. No hay evidencia de que una intervención precoz mejore el pronóstico. El cribado se realiza mediante "dry spot" con la determinación de isovalericarnitinas. **No reúne todos los criterios de cribado.**

Aciduria glutárica tipo I

Su historia natural no es todavía bien conocida. Su incidencia puede ser de hasta 1: 50000. Se caracteriza por parálisis cerebral en su forma coreoatetoide de inicio postnatal. Existe la opinión de que el aporte de L-carnitina de forma precoz puede prevenir el daño neurológico. Puede existir un período presintomático de 1 mes o más. El cribado se hace con "dry spot" mediante la determinación de glutarilcarnitinas. **Es un trastorno candidato a ensayo clínico ya que existe un período presintomático y un tratamiento preventivo potencialmente eficaz.**

Deficiencia de biotinidasa

Causa una deficiencia múltiple de carboxilasas. El pronóstico a largo plazo no es bien conocido. Su incidencia puede ser de alrededor de 1:110.000. Produce un trastorno neurológico progresivo a menudo fatal. La eficacia a largo plazo del tratamiento con biotina no es bien conocida. Debuta habitualmente en la primera infancia .El cribado se realiza con "dry spot" por colorimetría y determinación enzimática. Hay individuos con formas parciales. Reúne casi todos los criterios de cribado a pesar de su baja incidencia pero su historia natural no es bien conocida. **Es candidato para ensayos clínicos y estudios de coste efectividad.**

Hipercolesterolemia familiar

Trastorno bien caracterizado. Su incidencia está en torno a 1:1.000.000 para los homocigotos. Los heterocigotos se presentan con una incidencia entre 1:1.200 a 1:1.000. Produce aterosclerosis con alteraciones cardiovasculares en etapas precoces de la vida: el 50% de los varones presentan enfermedad coronaria antes de los 50 años de vida. En las mujeres esta

afectación se demora hasta los 60 años. El trastorno cardiovascular puede ser fatal en los homocigotos. El beneficio de la prevención en los heterocigotos durante la infancia tiene todavía que demostrarse. En los heterocigotos hay lesiones angiográficas demostrables en adultos jóvenes. El cribado se realiza por "dry spot" determinando LDL colesterol o apoproteína B pero su valor predictivo de valores más tardíos son pobres. El beneficio del cribado neonatal a largo plazo no se ha demostrado. **No reúne todos los criterios de cribado.**

Galactosemia

Defecto bien definido con una incidencia de 1:44.000 a 1:60.000. El trastorno da lugar a daño renal y hepático así como a un trastorno neurológico progresivo y a formación de cataratas. La galactosa en sangre aumenta tras la ingesta de lactosa por lo que el sujeto debe hacer una dieta exenta de la misma. La dieta previene el fallo hepático y las cataratas pero no el trastorno neurológico ni el fallo ovárico que suele producirse. Los síntomas aparecen ya durante la 2ª semana de vida. El cribado se hace mediante "dry spot" por ensayo colorimétrico para determinación de enzimas o mediante fluorescencia. Existen variantes leves del trastorno. Se tiene la evidencia de que **algunos criterios de cribado no se cumplen con la galactosemia: la intervención nutricional precoz no previene el daño neurológico ni ovárico** de modo que los resultados a largo plazo no se ven drásticamente modificados por una intervención dietética temprana.

Enfermedad de Wilson

Es un trastorno bien definido que afecta al transporte de cobre. Su incidencia oscila entre 1:50.000-1:100.000. En la enfermedad de Wilson se produce un daño hepático así como un trastorno neurológico de carácter progresivo en ambos casos. El tratamiento consiste en la D-penicilamina. Es posible realizar tratamiento con Zinc en el período presintomático. La enfermedad se presenta generalmente al final de la infancia, adolescencia o en adultos jóvenes. El diagnóstico de cribado se realiza mediante la determinación de ceruloplasmina por método ELISA pero no ha sido validada para el cribado en recién nacidos. **La indicación para incluir la enfermedad de Wilson en un programa de cribado es pobre ya que el test no ha sido validado en recién nacidos.**

TÉCNICA DE RECOGIDA DE LA MUESTRA

Se toma una misma muestra para el cribado de HC, FC, HSC y FQP. Para el cribado de la anemia de células falciformes se utilizará sangre obtenida cordón umbilical. Se describe a continuación la técnica para el cribado de las cuatro primeras.

En primer lugar se desinfecta el talón con alcohol de 70° y se seca posteriormente. Se punciona con una lanceta estéril y desechable en una de las caras laterales de la parte plantar del talón. Se deja que se forme espontáneamente la primera gota de sangre, que se retira con una gasa estéril. Después se coloca el papel de filtro homologado en contacto con la segunda gota de sangre, hasta que empapa toda la superficie destinada a la mancha de sangre. La mancha debe rellenar todo el círculo dibujado en el papel y empapar bien por ambos lados, de modo que la mancha sea igual por el anverso que por el reverso. La sangre debe recogerse de una sola vez.

Los papeles se secan al aire durante tres horas en posición horizontal, sin colocar nada encima. Deben conservarse en lugar seco y protegidos de la luz. Finalmente pueden enviarse por correo al laboratorio de referencia.

ACTUACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

Intervención del equipo de Atención primaria:

- Colaborar con el programa de detección precoz de metabopatías remitiendo al centro de referencia a todos aquellos niños no sometidos a cribado. El objetivo es realizar el cribado en los primeros 7 días de vida.
- Registrar en la historia clínica si se realizó o no el test de cribado y los motivos de la no realización.
- Realizar el cribado, en el caso de que no se hubiera realizado y el hospital de referencia no tuviera buena accesibilidad. La muestra se enviará por correo.
- Identificar a los recién nacidos en riesgo de no haber sido sometidos al cribado metabólico:
 - RN nacidos en el domicilio con altas precoces.
 - RN pertenecientes a colectivos marginales.
 - RN pretérmino o con patología neonatal ingresados.
- Participar en la información que se da a los padres de niños que resultan positivos en el cribado.
- Colaborar en la educación dirigida a los padres de niños sanos y a la comunidad en general, sobre la importancia de la detección y tratamiento precoces de HC y FC.
- Colaborar en la elaboración de protocolos de consentimiento informado sobre cribado de metabopatías.
- Educación para la salud de mujeres fértiles con FC, orientada a potenciar la planificación y el control cuidadoso de los embarazos y seguir estrictamente la dieta.

Finalmente debe recordarse que la existencia de un programa de cribado no debería hacer que se olvidase la posibilidad de la presentación de un niño con HC, FC o cualquiera de las enfermedades frente a las que se realiza el cribado. Siempre deberemos tener en cuenta estos diagnósticos cuando la clínica lo sugiera.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Existe una buena evidencia científica para recomendar el cribado neonatal tanto del HC como de la FC. Se conoce la prevalencia y la gravedad de estos trastornos en diversas comunidades, tal y como se han descrito con anterioridad. Casi todos los niños afectados, tanto de HC como de FC, tienen necesidades educativas y neuropsicológicas especiales durante toda su vida (U.S. Preventive Services Task Force TF, 1989). Los costes derivados de los programas de cribado se compensan ampliamente por la mejora en calidad de vida y porvenir intelectual de estos niños, así como por una reducción de los costes derivados de la educación especial, cuidados médicos y asistencia social.

En el caso de la HSC, la calidad de la evidencia no es tan fuerte habiéndose debatido intensamente la pertinencia de su inclusión en los programas de cribado. La decisión a tomar dependerá mucho de la prevalencia del trastorno en cada comunidad. No obstante en los países donde se ha realizado su inclusión se comprobado un diagnóstico más precoz de las formas tardías y no clásicas, una mejor y más precoz asignación de sexo del recién nacido y una previsión anticipada de las crisis de pérdida salina con una menor morbimortalidad. En el caso de la FQP existe ya un intenso debate sobre la pertinencia o no de su inclusión en los programas de cribado neonatal, los defensores de su inclusión aducen que permite un mejor y más precoz consejo genético y que el tratamiento precoz mejora el pronóstico de los niños sometidos a cribado. Por contra los detractores encuentran que este último argumento necesita todavía de estudios bien diseñados y a largo plazo que avalen esta diferencia en el pronóstico entre población cribada y no cribada.

Calidad de la Evidencia y fuerza de la recomendación según la clasificación de la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF):

El cribado de HC y FC, y según la metodología del USPSTF, tiene una calidad de evidencia de II-3A, derivada de la comparación de poblaciones sometidas y no sometidas a cribado neonatal de HC y FC. Hay, por tanto, una buena evidencia para recomendar específicamente esta actividad. Fuerza de la recomendación: A. Para la HSC existen trabajos que permiten establecer la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación en el nivel: II-2B. En el cribado de la FQP el consejo genético tiene una clasificación II-2A y el cribado en general si excluimos los aspectos de consejo genético II-2B. El cribado de la enfermedad drepanocítica en colectivos de alta prevalencia de esta enfermedad dispone de un buen nivel de evidencia: I-2A, II-2 A.

PUNTOS A DESTACAR

1. No se puede excluir el diagnóstico de HC o FC si existe sintomatología sugestiva, por el hecho de haber "pasado" satisfactoriamente el cribado metabólico.
2. El tratamiento con levo tiroxina en el HC debe iniciarse lo antes posible, a poder ser no más tarde de los 15 días.
3. El pronóstico del HC es directamente proporcional al grado de retraso en la maduración ósea e inversamente a la precocidad del tratamiento.
4. El índice de Letarte valora el grado de hipotiroidismo clínico. Es patológico por encima de 4.
5. Deben evitarse los compuestos yodados durante el embarazo, parto y primeros días de vida. Esto incluye antisépticos yodados y jarabes expectorantes.
6. Niveles elevados de fenilalanina en sangre, incluso periodos de tiempo no muy prolongados, pueden producir graves alteraciones conductuales y eczema facial refractario al tratamiento.
7. Las mujeres fenilcetonúricas en edad fértil deben planificar y controlar cuidadosamente la gestación y seguir un régimen estricto durante la misma, por el alto riesgo que tiene el feto de tener malformaciones congénitas.
8. El equipo de Atención Primaria debe identificar aquellos niños con una mayor probabilidad de no ser sometidos al cribado metabólico.
9. La colonización por pseudomona es uno de los determinantes en la evolución respiratoria de la FQP.
10. El cribado para la HSC permite una mejor y más precoz asignación de sexo en casos de intersexualidad así como la prevención de los episodios de pérdida salina.

BIBLIOGRAFÍA

A) Bibliografía comentada

Baldellou A, Tamparillas M, Salazar MI. Screening of phenylketonuria. Proceedings of the 5° world congress of perinatal medicine. Monduzzi editore, Barcelona. 2001;904-909.

Se trata de una actualización de las cuestiones básicas del cribado metabólico de la fenilcetonuria con referencias muy claras a la edad óptima para realizar el cribado.

The working group on neonatal screening of the european society for Endocrinolog. Proceedings of the 5° world congress of perinatal medicine. Monduzzi editore, Barcelona. 2001;909-916.

Actualización de las cuestiones básicas del cribado metabólico del hipotiroidismo congénito, con referencias muy claras sobre la edad óptima para realizar el cribado y situaciones en las que debe procederse a segundas determinaciones.

Dulín E. ,Cortés E, Chamorro F, Eguileor I, Espada M, Pampols T et al. Estado actual de los programas de cribado neonatal en España. Acta Ped Esp 2001;59: 467-78

Es una actualización de la situación de los programas de cribado neonatal en España que aporta las cifras de los test realizados para cada metabolopatía tanto desde su inicio hasta 1998 como las del año 1999.

Mayayo E, Puga B, Antón R, Guallar A, Labarta JI, Ferrández A. "Screening" neonatal del hipotiroidismo congénito primario: Informe del programa del hospital Miguel Servet". Bol Soc Ar Ped (Zar) 1993; 23 (5): 145-155.

En este artículo se revisan, de forma general, los programas de cribado neonatal de los diversos países. Se informa de forma más detallada del programa del Hospital Miguel Servet de Zaragoza. Se analizan los casos de HC detectados tanto desde el punto de vista clínico, analítico como evolutivo. Se detalla el protocolo de diagnóstico tratamiento y seguimiento, cociente de desarrollo y desarrollo psicomotor.

AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics. American Thyroid Association Committee on Public Health. Screening neonatal del hipotiroidismo congénito: Pautas recomendadas. Pediatrics (ed esp) 1993; 35 (6): 346-53.

Es un informe completo con las recomendaciones de las instituciones firmantes del artículo. Se dan datos de las tasas de falsos positivos y negativos para las distintas estrategias. Establece claramente el protocolo de diagnóstico en función de las cifras de T4 y TSH, así como el tratamiento y seguimiento de los niños detectados. También hace referencia al protocolo de evaluación de las formas transitorias.

Rodríguez Sánchez MD, Pandilla Esteban ML, González Sicilia IG., Lorenzo Navarro L, Bittini Copano A, Dulín Iñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Hipotiroidismo congénito. Detección precoz. Diagnóstico y tratamiento. Act Ped Esp 1994; 52: 217-227.

Es una excelente panorámica sobre el HC abarcando todos sus aspectos. Revisa los aspectos más importantes de los programas de cribado, aportando los datos del de la Comunidad de Madrid. Sistematiza el diagnóstico en función de las cifras de T4 y TSH. Describe de forma suficiente la neuropatología, la clínica, el diagnóstico, el tratamiento y la evolución, con y sin tratamiento, del HC.

Czernichow P. Analyse de la méthode de dépistage de l'hipothyroïdie congénitale en France. Arch Fr Pediatr 1987; 44: 681-6.

Es un análisis del programa francés de cribado neonatal en el que aporta los datos y expone los problemas de los falsos positivos y negativos y el punto de corte para los valores de TSH más adecuados y estudiando sus causas.

Frézal J, Farriaux JP. La Phénylcetonurie hier et aujourd'hui. Bilan de l'action de dépistage néonatal systematique. Rev Prat (Paris) 1992; 42(18): 2316-2326.

Es una actualización de la FC en la que se describen también las hiperfenilalaninemias que no son debidas a la FC clásica y en la que se hace referencia al programa francés de cribado. Se describe la metodología del test de sobrecarga oral de FA. Finalmente comenta la evolución a largo plazo de los niños con FC, el problema de los hijos de madres FC y la controversia sobre la duración de la dieta en la FC.

Ferrández A,Mayayo E,Guallar I,Torrijo M,Sanjuan P,Labarta J. Screening neonatal para la detección de la hiperplasia suprarrenal congénita: ¿Es necesario? Bol Soc Ar Ped(Zar) 1993;23:180-2.

Es un artículo en el que exponen los pros y los contras del cribado de la HSC argumentando en contra del mismo. Ya se ha comentado el debate existente entorno a esta cuestión. Los argumentos en contra son: Baja frecuencia 1:21607 mediciones de 17OHP> 35 ng/ml en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza. De otra parte la frecuencia estimada sería de 1:20000 a 1:40000 recién nacidos fenotípicamente varones y 1:60000 para las formas con pérdida salina. Por otra parte analiza los buenos resultados y la precocidad del diagnóstico de las formas con pérdida de sal en el Hospital de los autores: dato este no coincidente con el de otros autores. También comenta el hallazgo comunicado por Prader en Zúrich donde se

analizaron las autopsias de recién nacidos fallecidos sin diagnóstico y no encontraron casos de HSC.

Pang S,Wallace M,Hoffmann L,Thuline H,Dorch C,Lyon I,Dobbins R,Kling S,Fujieda K Suwa S:Woldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxilase deficiency. Pediatrics 1988;81(6):866-74.

Describe las prevalencias encontradas en todo el mundo en 1093310 casos cribados entre 1980-1988 que van desde 1:282 entre los Yupiks de Alaska ó 1:2141 en la Isla de la Reunión !:10816 en Francia e Italia 1.17098 en Escocia y 1:15800 en Japón. Las formas con pérdida salina 3:1 sobre las de no pérdida salina. Los puntos de corte de 17OHP varían desde 2.3 a 46 ngrs/ml en unos u otros programas. Los casos de HSC oscilan entre 7.8 y 247 ng/ml. El coste por test de 1.16\$ con un índice de nuevas llamadas de 0.002-0.02% y Falsos positivos:0.019-0.19% Los beneficios para los autores son: asignación correcta de sexo, diagnóstico precoz de la perdida de sal, beneficio genético para la familia y detección precoz de formas no clásicas y tardías.

CDC.Newbon screening for cystic fibrosis .A paradigm for public health genetics policy development. MMWR 1997;46(RR-16):1-22.

Es un importante compendio de artículos que permite ponernos al día sobre el estado de la cuestión del cribado de FQP. Estableciendo asimismo una serie de recomendaciones finales sobre el cribado de la FQP.

Wald M,Morris JK. Neonatal screening for cystic fibrosis.No evidence yet of any benefit. BMJ 1998;316:404-5.

Este estudio es un artículo de opinión y un importante contrapunto en contra del cribado universal de la FQP. Analiza las deficiencias de los estudios que han propiciado el cribado de la FQP.

Anónimo.Despitage néonatal de la mucovicirose .Actes du congrés international.Caen.Septembre 1998.

Es el compendio de ponencias del congreso de Caen sobre cribado de FQP y nos permite acceder de forma rápida a los principales argumentos a favor y en contra del cribado de la FQP.

Gregg R,Simmantel A,Farrell P,Koscik R,Kosorok M,Laxova A,Lessig R,Hoffmann G,Hassener D,Misahler E,Splaignar M.Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin :comparison of biochemical and molecular methods.Pediatrics 1997;99(6):819-24.

Es un importante estudio del que se derivan la mayoría de los argumentos a favor del cribado de la FQP. Compara varias cohortes de RN cribados con distintos métodos TIR y TIR/DNA analizando sus sensibilidades, especificidades y valores predictivos. Compara también los resultados a largo plazo y desde el punto de vista pulmonar y del desarrollo las cohortes cribadas y no cribadas para FQP.

Thomason M, Lord J, Murray D, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison M, Wilcox H, Seymour C. A systematic review of evidence for the apropiatness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. A J Public Health 1998;20(3):331-343.

Es una excelente revisión en la que repasa cada una de las metabolopatías susceptibles de cribado analizando si cumple o no cumple los criterios de inclusión en un programa de cribado.

Merelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM, Dezateux C. Newborn screening for cystic fibrosis. Cochrane review. Cochrane Library Issue 3. 20 May 1999.

Se trata de una importantísima revisión de la colaboración Cochrane en la que se fundamentan y discuten los argumentos a favor y en contra de cribado sistemático de la fibrosis quística. Se analizan y critican pormenorizadamente los trabajos favorables al cribado haciendo hincapié en los defectos metodológicos en los que incurrían. Concluye diciendo que no hay evidencia científica suficiente que sustente la tesis favorable al cribado sistemático

Serra M. Cribaje neonatal de la Fibrosis quística. Breus (Bar) AATM BR01;2000:1-20.

Es una importante revisión bibliográfica realizada por la Agencia Catalana de Evaluación de Tecnología Sanitaria en la que analiza la evidencia científica existente en la literatura científica publicada acerca de la pertinencia de establecer programas de cribado sistemático neonatal sobre FQP. De su lectura se desprende que la evidencia científica disponible es todavía insuficiente para poder recomendar el cribado neonatal sistemático de FQP.

B) Otra bibliografía de interés

Seymour CA, Thomson MJ, Chalmers RA. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. Health technology assesment 1997;1(11):1-112.

Toublanc JE. Optimisation of screening procedures for congenital hypothyroidism in neonatal medicine. En: Proceedings of the 5th World Congress of Perinatal medicine. Carrera J, Cabero L, Baraibar R eds. Monduzzi Editore: Bologna, 2001 ;902-8.

Grüters A, Delange F, Giovanelli G, Klett M, Rochiccioli P, Torresani T. Working Group on congenital hypothyroidism of the European Society for Paediatric Endocrinology. Guidelines for neonatal Screening programmes for congenital hypothyroidism. Eur J Pediatr 1993; 152: 974-5.

American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Newborn Screening Facts Sheets. Pediatrics 1989; 83 (3): 449-464.

American Academy of Pediatrics & American Thyroid Association. Newborn Screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines. Pediatrics 1987; 80 (5): 745-749.

Baldellou A, Tamparillas M, Salazar I. Investigación sistemática neonatal de las hiperfenilalaninemias. Bol Soc Ar Ped (Zar) 1993; 23 (5): 138-44.

Baldellou A, Tamparillas M, Salazar I. Screening of phenylketonuria. En: Proceedings of the 5^o world congress of Perinatal medicine. Carrera j,, Cabero L, Baraibar R eds. Monduzzi Editore: Bologna, 2001;909-16.

Menkes J. Enfermedades metabólicas del Sistema Nervioso. En: Menkes J. ed. Neurología Infantil. Barcelona. Salvat.1978: 4.

Frézal J, Farriaux JP. La Phénylce-tonurie hier et aujourd'hui. Bilan de l'action de dépistage néonatal systématique. Rev Prat (Paris) 1992; 42 (18): 2316-2326.

Committee on Genetics AAP. Issues in Newborn screening 1992; 89 (2): 345-49. The North American Collaborative Study of Maternal Phenylketonuria. AJDC 1993; 147: 1224-1230.

US Preventive Services Task Force. Evaluaciones del grupo de estudio. Apéndice A. En: Guía para la asistencia médica preventiva. U.S Preventive Services Task Force. eds. Buenos Aires. Waverly Hispánica 1992: 413-424.

US Preventive Services Task Force. Cribado del hipotiroidismo congénito. En: Guía para la asistencia médica preventiva. U.S Preventive Services Task Force. eds. Barcelona. Medical Trends SL 1998: 389-92.

US Preventive Services Task Force. Detección de fenilcetonuria. En: Guía para la asistencia médica preventiva.

US Preventive Services Task Force. eds. Barcelona. Medical Trends SL 1998: 382-87.

US Preventive Services Task Force. Cribado de hemoglobinopatías. En: Guía para la asistencia médica preventiva.

US Preventive Services Task Force. eds. Barcelona. Medical Trends SL :1998: 375-381.

Casado M, Barberán J, Roqueta M, Martorell Q, Bosch A, Rovira JM. Screening neonatal de drepanocitosis en el consorci Sanitari de Mataró. Justificación y primeros resultados. An Esp Ped 1998;49:157-160.

Therrell B, Berenbaum S, Manter-Kapanke V, Simmank J, Prentice L, González J, Gunn S. Results of screening 1,9 millions Texas newborn for 21-hydroxylase deficient congenital hyperplasia. *Pediatrics* 1998;101(4):583-90.

Balsamo A, Cacciari A, Piazzi E, Cassio A, Bozza D, Pirazolli P, Zapulla E. Congenital adrenal hyperplasia: Neonatal mass screening compared with clinical diagnosis Only in the Emilia-Romagna Region of Italy, 1980-1995. *Pediatrics* 1996;98(3): 362-67.

Mayayo E, Ferrández A, Labarta J. Hipotiroidismo congénito. *An Esp Ped (libro de actas)* 1999;Junio:154-60.

Gracia Bouthelie JR. Hiperplasia suprarrenal congénita. *An Esp Ped (libro de actas)* 1999;junio:166-7.

Davies SC, Cronin E, Gill M, Greengross, Hickmann M, Normand C. Screening for sickle cell disease and thalassaemia: a systematic review. *Health technology assesment* 2000;4(3): 1-119.

Murray et al. Screening for cystic fibrosis. *Health technology assesment* 1999;3(8):1-116.

Serra-Prat M. Cribaje neonatal de la fibrosis quística. *Breus AATM* 2000 .BR01/enero 200:1-19.

DIRECCIONES ÚTILES EN INTERNET (revisadas el 21 de agosto de 2003)

1. Sociedad española de errores innatos del metabolismo.
<http://www.eimaep.org>
2. Asociación española para el estudio de los errores congénitos del metabolismo.
<http://www.ae3com.org>
3. Boletín del real patronato sobre discapacidad.
<http://www.brpd.es/boletin>
4. E Dulín et al. Actividad de los centros de detección precoz neonatal de errores del metabolismo en España. *Evaluación sanitaria* 1996-1999.
<http://brpd.es/boletin/bol49/ciddm2.htm>
5. European Organisation for rare disorders.
<http://www.eurodis.org>
6. Sociedad Europea de errores innatos del metabolismo.
<http://www.ssiem.org.uk>
7. British inherited metabolic disorders group.
<http://www.bimd.org.uk>
8. Metab-L A mailing list on inborn errors of metabolism.
<http://www.daneel.franken.de>
9. Società italiana per lo studio della malattie metaboliche ereditarie.
<http://www.sismme.it>