

ORIGINAL

Recibido: 20 de mayo de 2020
Aceptado: 14 de octubre de 2020
Publicado: 26 de enero de 2021

EL CRIBADO METABÓLICO DEL RECIÉN NACIDO COMO MODELO ASISTENCIAL DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN. PERSPECTIVA DESDE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO (AECOM)

Domingo González-Lamuño Leguina (1,7), M^a Dolores Bóveda Fontán (2,7), María Bueno Delgado (3,7), Laura Gort Mas (4,7), María Unceta Suárez (5,7) y Montserrat Morales Conejo (6,7)

- (1) Pediatría. Unidad de Nefrología-Metabolismo Infantil. Universidad de Cantabria-Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.
- (2) Bioquímica Clínica. Laboratorio de Metabolopatías. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela (CSUR, MetabERN). España.
- (3) Pediatría. Unidad de Metabolopatías. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla (CSUR). España.
- (4) Biología, Genética. Consultor Sección de Errores Congénitos del Metabolismo – IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, CDB. CIBERER e IDIBAPS. Hospital Clínic de Barcelona. España.
- (5) Análisis Clínicos. Servicio de Bioquímica. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia (CSUR-MetabERN). España.
- (6) Medicina Interna. Consulta de Enfermedades minoritarias y Enfermedades Metabólicas Congénitas del Adulto. Hospital Universitario 12 de Octubre (CSUR-MetabERN). Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), CIBERER. Universidad Complutense de Madrid. España.
- (7) Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM). España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Los programas de cribado de enfermedades congénitas en los recién nacidos tienen como objetivo lograr un diagnóstico presintomático y temprano de trastornos tratables, con el fin de prevenir o reducir significativamente la morbilidad y/o mortalidad. Muchas de las condiciones incluidas en estos programas son errores innatos del metabolismo (EIM); sin embargo, la detección de enfermedades endocrinas, hematológicas, inmunológicas, cardiovasculares, y la hipoacusia congénita también se incluyen en muchos de ellos. Las pruebas de detección de recién nacidos no son diagnósticas y, por tanto, se necesitan pruebas complementarias para confirmar o excluir la sospecha diagnóstica. La demanda social y profesional de la mano de los avances tecnológicos y de nuevas opciones de tratamiento, permiten la expansión continua del cribado neonatal; este progreso conlleva un claro beneficio para los pacientes, pues gracias al diagnóstico y al tratamiento precoz de su enfermedad pueden tener un mejor pronóstico y una mejor calidad de vida. Los criterios de inclusión de las diferentes enfermedades no deben ser valorados exclusivamente con el prisma del momento en que se realiza la evaluación, es necesario aplicar una visión de oportunidad a largo plazo basada en las fortalezas del sistema sanitario. Hoy en día, tras 50 años de recorrido, podemos asegurar que los programas de cribado neonatal constituyen uno de los avances más significativos que se han producido en salud pública, su práctica generalizada ha significado uno de los grandes logros asistenciales en pediatría y están marcando la organización asistencial de muchas unidades de adultos. De la mano de los avances en genética y genómica, los programas de cribado del recién nacido continuarán expandiéndose para aquellos trastornos en los que una intervención temprana pueda modificar significativamente el curso de la enfermedad.

Palabras clave: Cribado neonatal, Errores innatos del metabolismo, Salud Pública, Prevención.

Correspondencia:
M^a Dolores Bóveda Fontán
Laboratorio de Metabolopatías
Hospital Clínico Universitario. Planta 3
Trav. A Choupana, s/n.
15706 Santiago de Compostela, España
maria.boveda.fontan@sergas.es

ABSTRACT

The metabolic newborn screening as a healthcare model of the precision medicine. Perspective from the Spanish Association for the Study of Congenital Errors of Metabolism (AECOM)

Newborn screening programs for congenital diseases aim to achieve a presymptomatic and early diagnosis of treatable disorders, in order to prevent or significantly reduce morbidity and/or mortality. Many of the conditions included in these programs are inborn errors of metabolism (IEM); however, the detection of endocrine, hematological, immunological, cardiovascular diseases, and congenital hearing loss are also included in many of them. Newborn screening tests are not diagnostic and therefore additional tests are needed to confirm or exclude the suspected diagnosis. The social and professional demand of the hand of the technological advances and new therapeutic options, allow the continuous expansion of neonatal screening; This progress has a clear benefit for patients, since thanks to the early diagnosis and treatment of their disease they can have a better prognosis and a better quality of life. The inclusion criteria of the different diseases should not be evaluated exclusively in function of the moment in which the evaluation is carried out, it is necessary to apply a long-term vision of opportunity based on the strengths of the health system. Today, after 50 years of experience, we can assure that neonatal screening programs constitute one of the most significant advances that have occurred in public health, their widespread practice has been one of the great achievements in pediatric healthcare and are marking the healthcare organization of many adult units. Hand in hand with advances in genetics and genomics, newborn screening programs will continue to expand for those disorders in which early intervention can significantly modify the course of the disease.

Key Words: Newborn screening, Inborn errors of metabolism, Public Health, Prevention.

Cita sugerida: González-Lamuño Leguina D, Bóveda Fontán MD, Bueno Delgado M, Gort Mas L, Unceta Suárez M, Morales Conejo M. El cribado metabólico del recién nacido como modelo asistencial de la medicina de precisión. Perspectiva desde la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM). Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 26 de enero e202101021.

INTRODUCCIÓN Y SITUACIÓN EN ESPAÑA

El cribado neonatal de enfermedades congénitas es un proceso diseñado para la identificación precoz de determinados trastornos con el fin de mejorar de forma significativa su pronóstico, reduciendo la morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas. Aunque en sus inicios se trataba de un cribado de enfermedades endocrino-metabólicas, en la actualidad este término es inadecuado, ya que a estos programas se han incorporado el despistaje de la fibrosis quística, de algunas hemoglobinopatías y, en algunas comunidades, de algunas formas graves de inmunodeficiencia. La detección precoz de la hipoacusia implica además que también se haya rebasado el contexto de las “pruebas del talón” popularmente acuñado.

En España, en todas las comunidades autónomas, se llevan a cabo programas para el cribado neonatal de metabolopatías, aunque no todos los programas incluyen las mismas enfermedades ni la misma estrategia de obtención de muestras. En 2006, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS), bajo la coordinación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSI), constituyó un grupo de trabajo con representantes de las distintas comunidades autónomas con el objetivo de analizar la situación del cribado neonatal en las diferentes comunidades y realizar propuestas de mejora y optimización. En diciembre de 2013, este Consejo Interterritorial aprobó los objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-Metabólicas del SNS, y estableció planes de optimización. Se establecieron los requisitos necesarios para garantizar la eficacia de las pruebas, el momento de toma de la muestra entre las 24 y las 72 horas de vida -mayoritariamente antes del alta hospitalaria de la madre y el bebé- y se regularon los tiempos de las diferentes etapas del

proceso de cribado, desde el nacimiento hasta el comienzo del tratamiento en los casos positivos diagnosticados⁽¹⁾. En febrero de 2015, desde el MSSI se puso en marcha el Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal (SICN) con la finalidad de recoger y gestionar los datos que permiten la evaluación de los objetivos e indicadores de calidad del Programa de Cribado Neonatal aprobados en 2013, a nivel autonómico y estatal⁽²⁾.

En el momento actual, el acuerdo interterritorial establece la indicación de realizar la prueba de cribado neonatal a través de la muestra de sangre impregnada en papel, para un grupo de 7 enfermedades que constituyen la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS. La orden publicada el 6 de noviembre de 2014 (*Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre*) establece las enfermedades que forman parte del programa poblacional de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo I (GA-I) y anemia falciforme. La deficiencia de biotinidasa está pendiente de incorporación a dicha cartera básica y tres enfermedades más (homocistinuria, enfermedad de jarabe de arce y acidemia isovalérica) forman parte de un programa piloto del SNS. Como se ha comentado, también está implantado el cribado de hipoacusia para la detección de sordera congénita⁽³⁾.

En nuestro país, a pesar de la alta homogeneidad en relación a los protocolos bioquímicos y tecnológicos utilizados, existe una gran variabilidad respecto al número de enfermedades incluidas en los programas de cribado neonatal de las diferentes comunidades autónomas, variando desde paneles de más de 25 enfermedades en algunas comunidades, hasta las 7 de la cartera básica⁽⁴⁾. En Europa también existe gran

variabilidad en relación a las enfermedades incluidas en los programas de cribado neonatal, con programas de máximos como en Italia que incluye 40 enfermedades, y además, garantiza por ley la equidad y el acceso a las pruebas de cribado, diagnóstico y seguimiento en todas las regiones. Esta falta de consenso en diferentes regiones se refleja en un informe del año 2012 publicado por la comisión Europea^(5,6).

PROGRAMAS DE CRIBADO

El propósito de los análisis utilizados en el cribado neonatal es identificar a todos los recién nacidos presuntamente positivos y clasificarlos respecto a la probabilidad de que tengan un trastorno concreto, con un mínimo de resultados falsos positivos y negativos.

Los programas de cribado neonatal no son procedimientos de diagnóstico definitivo, sino que identifican recién nacidos de alto riesgo, a los que se les ofrece un estudio más completo para llegar a un diagnóstico. Los individuos que presenten un resultado positivo requerirán procedimientos diagnósticos posteriores y, para ello, los programas deben coordinarse con unidades clínicas y de laboratorio especializadas en el diagnóstico y el tratamiento de cada una de las enfermedades sometidas a cribado. En general, el objetivo de los programas es establecer el diagnóstico correcto e inicio de tratamiento de la mayoría de los trastornos objeto de cribado en los primeros 10-15 días de vida.

El cribado es, por tanto, un proceso complejo, que antes de ser implantado debe definir claramente la población objetivo, el sistema de comunicación, la prueba de cribado elegida y el sistema de evaluación y seguimiento. Los programas de cribado deben garantizar la atención adecuada en todas las fases, y por tanto, además de los propios centros de cribado, implican a las unidades de diagnóstico y de seguimiento, así como a los centros de extracción de la muestra⁽⁹⁾.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE ENFERMEDADES EN EL PROGRAMA DE CRIBADO EXPANDIDO

El cribado neonatal se propone para aquellas enfermedades en las que, derivado de su detección temprana, se haya demostrado claramente un beneficio en la prevención de discapacidades asociadas a la enfermedad.

Clásicamente los criterios de Wilson & Jungner, avalados por la OMS y publicados en 1968, definían unos criterios para que un trastorno fuese incluido en estos: 1- Que la gravedad de la enfermedad cursase con morbilidad (discapacidad o retraso mental) o mortalidad si no se diagnostica en el período neonatal; 2-Que existiese un tratamiento eficaz; 3- Que la frecuencia de la enfermedad fuese relativamente elevada (al menos 1 de cada 10.000-15.000 recién nacidos); y 4- Que existiese un método analítico de cribado rápido, fiable y de bajo coste⁽¹⁰⁾. Estos criterios eran una garantía para que se cumpla el objetivo principal de estos programas: “*máximo beneficio con el mínimo coste*”.

Aunque la filosofía de estos criterios permanece vigente, tras la incorporación de la tecnología de MS/MS, que permite la cuantificación simultánea de más de 50 metabolitos presentes en la muestra de sangre seca, posibilitando el cribado de más de 40 EIM a través de una única prueba analítica, alguno de los criterios como el de la prevalencia de la enfermedad deben ser reconsiderados. Cuando con una misma prueba pueden detectarse varios trastornos sin aumento del coste y con criterios objetivos de beneficio en salud, el cálculo de la prevalencia debería considerarse como la suma de la prevalencia de cada una de las enfermedades detectadas⁽¹¹⁾. Bajo esta premisa, sería eficiente incluir el cribado para enfermedades tratables con muy baja prevalencia (<1:50.000 RN), si son detectadas en la misma muestra y mediante la misma técnica⁽¹²⁾.

De acuerdo a estas y otras consideraciones basadas en la evidencia científica sobre el efecto en la morbimortalidad con un tratamiento temprano y las posibilidades de asesoramiento genético familiar, la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Asociación Americana de Genética Médica (*American College of Medical Genetics*, ACMG) emitieron en el año 2005 una recomendación para los EEUU con los trastornos que deberían despistarse en los programas de cribado neonatal. En las recomendaciones iniciales se incluyeron tanto un panel principal con 29 patologías genéticas tratables, como otras 25 patologías susceptibles de ser incluidas en los programas pero en un segundo nivel⁽¹³⁾. En el año 2012, un grupo de expertos publicó lo que podrían ser unas recomendaciones a nivel europeo tras revisar los programas vigentes en los diferentes países de la Unión Europea⁽¹⁴⁾ (tabla 1). Tomado estas recomendaciones como punto de partida, y a pesar de que en ocasiones muchos profesionales sanitarios no están siquiera familiarizados con dichas enfermedades, en muchas regiones avanzadas del mundo ya se están cribando más de 50 condiciones genéticas. Es predecible que en un futuro próximo con la incorporación de nuevas tecnologías, se ampliará aún más el número de trastornos congénitos cribados^(15,16). Señalar también que a pesar de la falta de evidencia respecto al beneficio de incorporar ciertas enfermedades, algunos programas se inician por presiones de las asociaciones de enfermos y profesionales, y sólo el tiempo demuestra su verdadera utilidad (p.ej. fibrosis quística)⁽¹⁷⁾.

NUEVOS CRITERIOS PARA CRIBADO

Con el actual desarrollo tecnológico y el acceso a las fuentes de información, los criterios que deben considerarse para la toma de decisión acerca de qué enfermedades deben

incorporarse a los programas de cribado neonatal, entre otros, serían los siguientes:

- **Política de salud.** Valorar la prioridad del problema de salud que se aborda con el cribado poblacional; es decir, evaluar el impacto del programa de cribado respecto al objetivo estratégico del Plan de Salud. En el contexto de transferencia de las competencias en salud a las diferentes Comunidades Autónomas, esta política puede diferir en unas regiones y otras con las consiguientes diferencias en equidad entre regiones de un mismo estado.
- **Coherencia científica.** Se refiere a la concordancia con las estrategias actuales sobre el control de la enfermedad y con las experiencias llevadas a cabo en otros países. Se aportarían las recomendaciones realizadas por organizaciones internacionales sobre el cribado y por las autoridades sanitarias nacionales⁽¹⁷⁾.
- **Nivel de eficacia y efectividad del cribado.** La información sobre este criterio deriva de los estudios realizados por las agencias de evaluación de tecnologías, que miden el impacto en salud del programa de cribado en cuestión y su aplicación a los datos del territorio donde se implantaría el programa.
- **Relación coste-beneficio del programa.** En este caso se aportará información de revisiones bibliográficas, con las correcciones necesarias para adaptarse a la situación local. La situación local debe contextualizarse y no ser dependiente del endeudamiento de una región con el Gobierno Central.
- **Viabilidad del programa** en el momento actual y dentro del sistema sanitario donde se pretende implantar. Se deben considerar las posibilidades de la organización, el coste añadido y la disponibilidad de los recursos necesarios. La viabilidad ha de juzgarse teniendo presente los

Tabla 1

Enfermedades metabólicas hereditarias incluidas en los programas de cribado neonatal de España (recomendaciones del Ministerio de Sanidad año 2020) e Italia (año 2016), y recomendaciones de los grupos de expertos Europeo (EU network of experts on Newborn Screening, año 2012) y Norteamericano (Recommended Uniform Screening Panel, año 2006)^(13,14,22).

Enfermedad	España	Italia	Enfermedades que deben ser cribadas	Enfermedades que deben ser consideradas	Panel principal	Panel secundario	Enfermedad	España	Italia	Enfermedades que deben ser cribadas	Enfermedades que deben ser consideradas	Panel principal	Panel secundario
Acidemia propiónica		X			X		Isobutirilglicinúria						X
Acidemia metilmalónica (metilmalonil-CoA mutasa)		X			X		2-metilbutirilglicinuria						X
Acidemia metilmalónica (metabolismo de cobalaminas)		X			X		Aciduria 3-metil-3-hidroxi-butírica						X
Acidemia isovalérica	X(**)	X		X	X		SCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta)						X
Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa				X	X		MADD (def. múltiple de acil-CoA deshidrogenasa)		X		X		X
Deficiencia de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa		X		X	X		SCHAD (def. L-3-hidroxiacil-coA deshidrogenasa de cadena corta/media)		X				X
Deficiencia en Holocarboxilasa sintetasa		X		X	X		Deficiencia de la cetoacil-CoA tiolasa de cadena media						X
Deficiencia de β-cetotilasa		X			X		Deficiencia de la 2,4-dienoil-CoA reductasa						X
Acidúria glutárica tipo I	X	X	X		X		CPT-1 (carnitina palmitoil-transferasa 1)		X				X
Deficiencia. en la captación celular de la carnitina (CUD)		X			X		CPT-2 (carnitina palmitoil-transferasa 2)		X		X		X
MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)	X	X	X		X		CACT (def. de carnitina/ acilcarnitina translocasa)		X		X		X
VLCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)		X		X	X		Argininemia		X				X
LCHAD (def. 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)	X	X		X	X		Hipermetioninemia		X				X
TFP (def. de proteína trifuncional mitocondrial)		X			X		Citrulinemia tipo II		X				X
Aciduria argininosuccinica		X			X		Hiperfenilalaninemia benigna		X				X
Citrulinemia tipo I		X			X		Defecto de biosíntesis de biopterinas		X				X
Enfermedad jarabe de arce	X(**)	X	X		X		Defecto de regeneración de biopterinas		X				X
Homocistinuria	X(**)	X		X	X		Tirosinemia tipo II		X		X		X
Fenilcetonuria	X	X	X		X		Tirosinemia tipo III						X
Tirosinemia tipo I		X		X	X		Deficiencia de galactoepimerasa						X
Deficiencia de Biotinidasa	X(*)	X			X		Deficiencia de galactoquinasa						X
Galactosemia clásica		X	X		X		Enfermedades de depósito lisosomal(***)				X		
Enfermedad de Pompe(***)					X		Hipotiroidismo Congénito	X					X
Mucopolisacaridosis tipo I(***)					X		Fibrosis quística	X					X
Adrenoleucodistrofia ligada al X					X		Anemia falciforme	X					X
Acidemia metilmalónica con homocistinúria		X		X		X							
Acidemia malónica		X				X							

(*) Pendiente de inclusión; (**) En estudio piloto; (***) Enfermedades de depósito lisosomal.

estándares mínimos de calidad con los que el programa debe gestionarse.

- **Demanda social.** Se valoraría si la población está haciendo una demanda de la prueba de detección.
- **Demanda de los profesionales.** De igual forma, se analizaría la presión que está haciendo el colectivo profesional para la implantación de este programa. Las sociedades científicas multiprofesionales como la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM), probablemente sean más objetivas a la hora de establecer recomendaciones que las sociedades monográficas⁽¹⁷⁾.
- **Desigualdades e inequidades, o falta de calidad** del programa en el caso de que exista una oferta de la prueba de cribado parcelada (p.ej. pruebas realizadas en el ámbito privado) y sin posibilidades de diagnóstico y/o seguimiento clínico adecuados, o existencia de programas avanzados de cribado implantado en Servicios de Salud del mismo país o del mismo continente⁽⁴⁾.

Además, consideramos que estos criterios no deben ser valorados únicamente con el prisma del momento en el que se realiza la evaluación, sino que es necesario aplicar una visión a largo plazo. Los programas de cribado neonatal, al igual que los programas de trasplante de órganos, pueden considerarse una oportunidad en términos de salud que se traduce en beneficios socio-económicos a largo plazo basada en las fortalezas del sistema sanitario⁽¹⁸⁾.

SALUD PUBLICA vs ASISTENCIA SANITARIA

Con la incorporación de las nuevas metodologías y una mayor implicación de los sistemas asistenciales en los programas, los criterios de elección del número de enfermedades y tipo de prueba a realizar deben ser reevaluados

de forma periódica contando con todos los implicados: Salud Pública, Asistencia Sanitaria y Centros de Referencia; las sociedades científicas han de jugar también un importante papel de asesoramiento. Al igual que los programas de cáncer de colon o mama no diferencian la estirpe tumoral, únicamente se centran en la prueba (sangre oculta en heces o lesión mamaria), y es el procedimiento diagnóstico que sigue a un resultado positivo el que determina el tipo de tumor, desde el punto de vista asistencial para el cribado neonatal podría establecerse un criterio similar. Alteraciones en el perfil de aminoácidos o acilcarnitinas sugieren un trastorno del metabolismo intermediario de aminoácidos, grasas, azúcares, etc, o de organelas, lisosomales, peroxisomales, mitocondriales, que obligan a realizar un procedimiento diagnóstico y en muchas ocasiones un tratamiento específico que puede ser muy efectivo.

Tal y como hemos adelantado en apartados anteriores, la introducción de la MS/MS y la consiguiente ampliación de estos programas ha hecho que se incorporen a centros y unidades bioquímicas implicadas en diagnóstico y seguimiento^(4,19), y aunque siguen siendo programas poblacionales de salud pública, el hecho de que la mayoría se ejecuten desde centros de asistencia sanitaria, favorece una mayor flexibilidad en la concepción de enfermedades a cribar. Desde la perspectiva de la asistencia sanitaria la posibilidad de identificar un trastorno tratable es un criterio mayor, especialmente cuando el resultado de no diagnóstico o diagnóstico tardío es la muerte o un grave daño neurológico. Los gastos que se generan por un diagnóstico tardío pueden ser enormes y no siempre están adecuadamente valorados en los sistemas de evaluación del gasto por enfermedad.

Por otro lado, en el profesional sanitario existe la creencia muy arraigada de que diagnosticar precozmente un proceso es “siempre” mejor, porque el tratamiento aplicado sobre un

proceso menos evolucionado tiene mayores posibilidades de éxito. Sin embargo, en cada caso debe demostrarse que, efectivamente, tratar antes de la fase clínica es mejor que hacerlo cuando se manifiesta abiertamente la enfermedad. Los sanitarios deben conocer los factores que contradicen la supuesta “lógica” de los beneficios del tratamiento en fase asintomática.

Como se ha comentado en apartados anteriores, en Estados Unidos el desarrollo de la ley “*Newborn Screening Saves Lives Act*” derivó en la propuesta de un panel uniforme de detección de condiciones prioritarias y secundarias de acuerdo a las evidencias científicas del momento. Poco después de la publicación de esta ley, la detección de las principales enfermedades incluidas en el panel uniforme estaban disponibles para todos los recién nacidos de EEUU. Esta ley permitió la creación de un Comité Asesor sobre los trastornos hereditarios en recién nacidos y niños (*Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborn and Children*, ACHDNC), con autoridad para establecer nuevas recomendaciones sobre posibles enfermedades en sucesivas revisiones a partir de una solicitud fundamentada desde el punto de vista médico, y de acuerdo a la evidencia científica. Tras el primer panel, el comité ha aprobado la inclusión de la enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II (enfermedad de Pompe), las inmunodeficiencias combinadas graves, las inmunodeficiencias de linfocitos T, y la oximetría de pulso para enfermedades críticas cardíacas de carácter congénito⁽²⁰⁾. Aunque el ACHDNC establece unas recomendaciones uniformes acerca de las enfermedades que pueden ser incluidas en los paneles, finalmente cada estado decide qué trastornos se incluyen en los programas de cribado del recién nacido. Esta decisión depende de las características poblacionales, tecnológicas, competencias, carga financiera y entorno político que varían en cada estado. Actualmente, en todos los estados de EEUU se realizan pruebas para las 29 enfermedades recomendadas en el

panel principal, algunos estados han incluido las nuevas recomendaciones, y algunos incluso trastornos aún no recomendados por ACHDNC⁽²¹⁾.

El modelo de cribado más avanzado y equitativo a nivel europeo en el momento actual es el de Italia, que en 2016 aprobó una ley que recoge la detección universal obligatoria de 40 afecciones metabólicas y congénitas⁽²²⁾, acompañado al mismo tiempo de una ley que recoge la forma de implementación⁽²³⁾.

En España, como hemos adelantado en el apartado introductorio, en el año 2006 el Consejo Interterritorial de Sanidad, bajo la coordinación del MSSSI, constituyó un grupo de trabajo formado por representantes de las comunidades autónomas con el objetivo de realizar un análisis de la situación de las actividades de cribado neonatal en las diferentes comunidades y realizar propuestas de mejora y optimización. Este grupo elaboró un informe y unas propuestas de actuación. Paralelamente, la Federación Española de Asociaciones de padres de niños afectados por la fenilcetonuria (PKU) y otros trastornos del metabolismo (OTM) decidió promover el debate sobre las notables diferencias en el cribado neonatal que existían, y existen, en las diferentes comunidades autónomas del Estado, en un momento en que algunas regiones europeas habían decidido ampliar sus programas. En este grupo de trabajo participaron, entre otros profesionales, representantes de las Sociedades Científicas implicadas como AECOM, Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo-Asociación Española de Pediatría (SEEIM-AEP), Sociedad Española de Química Clínica y Biología Molecular (SEQC) y Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). Patrocinado por el Real Patronato de Prevención de la Discapacidad, este grupo de trabajo elaboró un documento que fue presentado al MSSSI y publicado en el año 2010. El documento basado en la evidencia científica del momento y titulado *Programas*

de cribado neonatal en España: actualización y propuestas de futuro, recoge los criterios de inclusión de nuevas enfermedades partiendo de la reformulación y actualización de los criterios clásicos avalados por la OMS⁽¹⁷⁾.

AECOM es la sociedad española de referencia en los EIM (www.ae3com.eu), que aglutina a los profesionales con dedicación preferente al diagnóstico, tratamiento e investigación en los Errores Congénitos del Metabolismo. A nivel internacional está reconocida por la Sociedad Europea para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (SSIEM) (www.ssiem.org). AECOM alberga profesionales de diferentes disciplinas biomédicas que comparten el mismo interés de progreso en el conocimiento de los EIM. En AECOM están representados tanto los Centros de Cribado nacional a través del grupo de cribado de AECOM, como los Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR) y otras unidades especializadas en este grupo de enfermedades raras.

DIAGNÓSTICOS Y DESARROLLO TECNOLÓGICO

El método inicial utilizado para el cribado en el recién nacido estaba basado en un sistema de inhibición bacteriana utilizando sangre seca impregnada en papel de filtro que se toma del talón de los recién nacidos. A lo largo de los años, se han desarrollado diferentes técnicas analíticas para el cribado de diferentes enfermedades metabólicas, que comprenden la cromatografía en papel, cromatografía en capa fina, fluorimetría, colorimetría, radioinmunoensayo, etc. Actualmente, la combinación del sistema de ionización con MS/MS es la técnica utilizada para la medida de la concentración de aminoácidos y acilcarnitinas en los programas de cribado neonatal ampliados de todo el mundo.

La cuantificación de metabolitos en fluidos fisiológicos e identificación de un perfil metabólico concreto es, en muchos casos, diagnóstico de una enfermedad metabólica y en otros permite orientar una sospecha. Para valorar los resultados, es importante tener bien establecidos los intervalos control según edad, y conocer edad, alimentación y medicación en el momento de la toma de la muestra al paciente. Los procedimientos diagnósticos basados en la determinación de metabolitos pueden dar resultados falsos negativos si la muestra no se ha tomado en el momento adecuado (descompensación metabólica), por ello es muy importante conocer cuándo y cómo se ha tomado y conservado la muestra. Los resultados deben ser valorados en laboratorios expertos familiarizados en el estudio y diagnóstico de estas enfermedades.

La implementación de los avances tecnológicos para el análisis de metabolitos y proteínas, junto a la secuenciación masiva en el análisis del ADN, han tenido y van a seguir teniendo un gran impacto tanto para el cribado de los recién nacidos asintomáticos, como para el diagnóstico del paciente sintomático. Las diferentes técnicas asociadas a la espectrometría de masas y su potencial para identificar y cuantificar múltiples metabolitos o proteínas en muestras humanas, permiten una lectura del metaboloma o proteoma de un sujeto en situaciones diferentes de ayuda en el diagnóstico temprano de muchas enfermedades^(24,25,26).

Aunque muchos procedimientos aún no se encuentran completamente automatizados, tanto mediante técnicas de MS/MS, como de fluorimetría digital de microfluidos (DMF-F), es posible por ejemplo, la determinación simultánea de múltiples enzimas lisosomales en gota de sangre seca. Una ventaja de MS/MS sobre DMF-F es la capacidad de incluir ensayos de actividades enzimáticas y biomarcadores de segundo nivel (segundos marcadores) para los

que no existen métodos fluorimétricos⁽²⁷⁾. Con estas y otras técnicas, algunos estados americanos han comenzado ya el cribado para la enfermedad de Krabbe, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Fabry, Gaucher, Niemann-Pick y Hurler, a pesar de que estas enfermedades aún no hayan sido recomendadas por la ACHDNC como susceptibles de ser incluidas por la insuficiente evidencia sobre la eficacia derivada de una detección temprana en un programa de cribado neonatal^(28,29). Además de las enfermedades de almacenamiento lisosomal, se han evaluado otras condiciones genéticas para su inclusión en los programas de cribado del recién nacido, como son la deficiencia de guanidinoacetato metiltransferasa, xantomatosis cerebrotendinosa, atresia biliar y la distrofia muscular de Duchenne^(30,31,32,33).

Por otro lado, los métodos para la secuenciación masiva del genoma y del exoma son cada vez más económicos y rápidos en la obtención de resultados y parece inevitable en un futuro no muy lejano su aplicación tanto en el cribado de población asintomática como en el diagnóstico prenatal⁽³⁴⁾. Todavía quedan numerosas cuestiones prácticas y éticas por resolver, especialmente las que se derivan de la necesidad de la aceptación por parte del paciente o de sus padres de un consentimiento informado complejo, y del manejo de numerosos datos genéticos, algunos de ellos de significado incierto⁽³⁵⁾. La identificación de portadores de enfermedades graves y la detección en un recién nacido de mutaciones relacionadas con enfermedad o riesgo de enfermedad de comienzo en la edad adulta, requerirán un buen asesoramiento genético⁽³⁶⁾.

TRANSFERENCIA DE PEDIATRÍA A MEDICINA DEL ADULTO. UNIDADES Y CENTROS DE REFERENCIA (CSUR)

La incorporación de nuevas enfermedades a los programas de cribado tiene una especial

repercusión social y rendimiento político en el momento de su inicio, pero una vez instaurado tiene menos repercusión social que otros problemas sanitarios como pueden ser las listas de espera. A nivel sanitario, el impacto de los programas solo es visible cuando existen resultados positivos o se diagnostica un nuevo caso. Es cierto que de forma paralela se producen reorganizaciones asistenciales ya que los resultados de los programas obligan a un aumento de plantillas en asistencia dedicada a estos pacientes.

Para comprender los efectos del cribado sobre la frecuencia e impacto de una enfermedad hay que conocer la historia natural de la misma, es decir, la evolución que sigue ésta en ausencia de intervención. Cuando el tratamiento aplicado tras la detección precoz de una determinada enfermedad es curativo, y más efectivo que cuando dicho tratamiento se aplica tras la manifestación natural de la enfermedad, se observaría una disminución de la prevalencia y, si es el caso, de la mortalidad por dicha enfermedad. Si, como en el caso de las enfermedades metabólicas hereditarias, el tratamiento es paliativo pero prolonga la vida, se producirá un aumento de la expectativa de vida de los enfermos, con un descenso de la mortalidad y la presencia de estos pacientes en edades adultas. Este aumento de la esperanza de vida con disminución de la letalidad, se traduce en un aumento de la prevalencia de la enfermedad⁽³⁷⁾. Cuando los diagnósticos aparecen a partir de los programas de cribado neonatal, al tratarse de diagnósticos más precoces, la incidencia se desplazará a edades más jóvenes, lo que implica un aumento en la brecha entre la edad de diagnóstico y la de muerte.

En este sentido, gracias al diagnóstico precoz asociado al cribado neonatal, al avance en los tratamientos y al cuidado de los pediatras y de los familiares, cada vez más pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias llegan a la edad adulta, con las consiguientes

necesidades asistenciales. El tratamiento de estas enfermedades es complejo y requiere de la participación de un equipo multidisciplinar especializado, cuya adecuada asistencia se garantiza gracias a los centros y unidades de referencia (CSUR) del SNS. En los CSUR del SNS se están implantando protocolos de transición que siguen las directrices de las sociedades científicas y de grupos de expertos, que recomiendan una transición ordenada y planificada desde la edad pediátrica a la adulta, compartiendo protocolos y estableciendo sesiones multidisciplinarias y consultas comunes en las que se presenten los pacientes a transferir. Todo ello permite que los distintos profesionales sanitarios implicados utilicen la misma sistemática de manejo y garanticen la continuidad asistencial. La puesta en marcha de los CSUR es uno de los mayores avances en el ámbito asistencial de las enfermedades metabólicas hereditarias que ha permitido la creación de redes de expertos, facilitado la aparición de nuevas terapias de reemplazo enzimático, la investigación en terapia génica, el uso de nuevas tecnologías y el creciente interés en mejorar la calidad de vida de los pacientes adultos.

Tras cerca de 50 años de cribado neonatal en España, las personas que fueron diagnosticadas, son atendidas en servicios de pediatría y de adultos y han creado sus propias asociaciones. Son la cara más visible de las enfermedades raras tratables, se han beneficiado de un asesoramiento genético, algunos se han beneficiado de las nuevas técnicas de medicina reproductiva y han podido desarrollar sus proyectos de vida de forma plena. Algunos de estos pacientes suponen una elevada carga sanitaria, pero son el mejor ejemplo de una sociedad avanzada desde el punto de vista sanitario y social. España es líder en enfermedades metabólicas por el desarrollo de las unidades asistenciales de la mano de las unidades de cribado y diagnóstico.

EMPODERAMIENTO, EDUCACION Y TRANSFERENCIA

El principal propósito de los programas de cribado es conseguir una alta cobertura y aceptación por parte de la población. Sin embargo, debemos considerar que para que una persona tome una decisión informada, necesita acceder a una información adecuada, de alta calidad, relevante, fiable y fácil de comprender⁽³⁸⁾. Aunque sea evidente que un cribado tenga un efecto beneficioso, una de sus limitaciones inherentes es que algunas personas pueden beneficiarse y otras pueden verse perjudicadas al participar en el mismo.

En España, la *Ley 41/2002, de 14 de noviembre, reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*⁽³⁹⁾, en el artículo 4 del capítulo II titulado “*El derecho de información sanitaria*”, recoge que “*los pacientes tienen derecho a conocer, con motivo de cualquier actuación en el ámbito de su salud, toda la información disponible sobre la misma...*” y que la información “*...comprende, como mínimo, la finalidad y la naturaleza de cada intervención, sus riesgos y sus consecuencias*” y además “*... será verdadera, se comunicará al paciente de forma comprensible y adecuada a sus necesidades y le ayudará a tomar decisiones de acuerdo con su propia y libre voluntad.*”

De acuerdo a esta Ley, los individuos, si lo desean, deberían ser capaces de participar en la toma de decisiones sobre su salud, seleccionando, de acuerdo a la evidencia científica disponible, las actuaciones sanitarias que aumenten las posibilidades de alcanzar resultados buenos para la salud y minimizando la posibilidad de efectos adversos⁽⁴⁰⁾. En cribado se usa el concepto de “*decisión informada*” porque las personas son invitadas a participar y deciden si lo

hacen o no, aunque no tienen en muchas ocasiones un contacto directo con los profesionales sanitarios para discutir los pros y los contras de su decisión⁽⁴¹⁾.

El cribado neonatal es un caso especial dentro de los cribados, ya que no son los niños los que deciden participar en el cribado, si no que son sus padres, madres o tutores legales los que toman la decisión, y estos necesitan información adecuada para tomar una decisión sopesada sobre la participación de su hijo en el programa. La información que se ofrece debe estar basada en la evidencia científica disponible, con el objeto de que los potenciales usuarios conozcan tanto los beneficios como los riesgos y puedan hacer una elección informada sobre la participación de sus hijos en el programa.

Un punto a considerar es que, dado que el éxito de los programas de cribado depende, entre otros factores, de la elevada participación en el mismo, los propios programas hacen un esfuerzo para animar a la participación. Es por ello que, en la actualidad, la decisión informada, e incluso el consentimiento informado, son aspectos importantes para evaluar la calidad de la asistencia sanitaria, y también la calidad de los programas de cribado.

En todo caso, deben tratar de minimizarse los efectos negativos del cribado, incluyendo los aspectos psicosociales, biológicos y económicos, para que la relación daño-beneficio asociado al programa sea el adecuado. En los programas de cribado las personas que acuden no presentan síntomas de la enfermedad que se criba, y los beneficios sólo se van a producir en la escasa proporción de personas en las que se detecta la enfermedad, aún en fase asintomática. Además, el cribado también puede presentar efectos negativos de stress en las familias asociados tanto al procedimiento de la toma de muestra como al tiempo de espera hasta la obtención de resultado.

ASPECTOS ÉTICOS Y SOCIO SANITARIOS

Puesto que los programas de cribado se dirigen a población “sana” (sin noción de enfermedad), los requisitos éticos que deben cumplir son más estrictos que los exigibles a las pruebas diagnósticas que se aplican cuando la población reclama atención médica secundaria a un problema de salud; esto se debe, principalmente, al hecho de que el uso de cualquier prueba diagnóstica no está exento de riesgos y efectos colaterales, que en el caso del cribado son completamente prevenibles (es suficiente con no realizar el cribado). A los riesgos derivados del uso de pruebas diagnósticas, hay que añadir los secundarios a los tratamientos aplicados cuando el resultado del cribado es un falso positivo⁽⁴²⁾.

Tratándose de enfermedades genéticas, la ampliación de los programas de cribado, como era de esperar, genera controversias. Mientras que los que proponen el cribado señalan su gran éxito para prevenir enfermedades y discapacidad, se señalan también preocupaciones reales que requieren consideración a la hora de implantar dichos programas. En este sentido, algunos de los aspectos críticos a tener en cuenta en el cribado de enfermedades genéticas serían:

- **Obligatoriedad del Cribado.** En España la participación en los programas de cribado es libre y voluntaria, y los padres pueden optar por no realizar las pruebas a su hijo sin tener que hacer ningún tipo de declaración de objeciones por conflictos religiosos o morales. En algunos países, la ley establece que el cribado neonatal es obligatorio para todos los recién nacidos, ya que se priorizan los intereses de los recién nacidos, que no pueden abogar por sí mismos.
- **Derecho a no saber.** El principio básico de las libertades personales está vinculado al

cribado obligatorio ¿Qué pasa si una persona no desea conocer dichos resultados?

- **Confidencialidad.** ¿Quién tiene acceso a esta información?, ¿puede ésta compartirse sin autorización?
- **Discriminación genética.** Al igual que en las pruebas genéticas, la confidencialidad es primordial en los cribados. Puesto que esta información puede ser parte de un documento legal, ¿puede la ley usar la información genética de las personas en contra de ellas mismas?
- **Uso/eliminación de muestras.** Muchos investigadores reconocen el gran potencial de la información que podría obtenerse de los cribados poblacionales. Dichas muestras deberían estar disponibles para investigación “*para el bienestar de todos*”. Sin embargo, muchos consideran que el uso posterior y la distribución de las muestras “*podrían poner en riesgo*” las libertades personales ya que la recolección de muestras es “*casi-obligatoria*”.

NUEVAS TERAPIAS. MEDICINA PERSONALIZADA

Los programas de cribado tienen implicaciones en el desarrollo de la nueva medicina personalizada y de precisión. Son pacientes en general empoderados y responsables de su propia enfermedad, pero que demandan y requieren una atención muy especializada consumiendo grandes recursos de máxima calidad. La industria identifica en estos pacientes oportunidades para incorporar nuevos tratamientos basados en terapias avanzadas. Estos nuevos tratamientos, como la terapia genética, tiene una utilidad limitada cuando se inician tardíamente por lo que tanto la industria como las asociaciones de afectados, presionan para que se incorporen nuevas enfermedades a los programas de cribado.

La redistribución del gasto sanitario y la nueva medicina vienen de la mano, los viejos modelos de financiación están agotados. Los antiguos criterios de eficiencia no parecen razonables cuando se trata de enfermedades tratables, y menos aun cuando pueden suponer una inversión en conocimiento con repercusión a toda la sociedad, más que un gasto en un paciente determinado.

La nueva medicina genética viene de la mano de los programas de cribado neonatal y, gracias a nuestra organización territorial y socio-sanitaria, tenemos la oportunidad de desarrollar programas de referencia que emulen a los de trasplantes de órganos⁽¹⁸⁾. España es un país solidario desde el punto de vista sanitario, con una red nacional de hospitales desarrollada a partir de un modelo de sanidad pública universal, en el que prima la excelencia y que puede incorporar sin un coste añadido significativo los programas de cribado neonatal.

En algunas comunidades, los aspectos asistenciales asociados a los programas de cribado neonatal son un modelo de integración multidisciplinar y multiprofesional. Desde la atención pediátrica de los pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias se ha puesto en valor el trabajo aportado por la bioquímica clínica. A su vez, bioquímicos, genetistas e investigadores básicos comprueban las ventajas de interrelacionar los fenotipos aportados por los clínicos a los hallazgos bioquímicos y genéticos. Desde los CSURes se constata el beneficio del desarrollo de unidades de seguimiento clínico de adultos, adecuándose a las necesidades asistenciales y de cuidados, específica y adaptada a cada enfermo y edad. Otros profesionales como dietistas-nutricionistas y neuropsicólogos se incorporan a la asistencia. El paciente se hace partícipe de su enfermedad y se valoran aspectos como calidad de vida, opciones de

tratamientos con terapias avanzadas (terapia génica), embarazo en personas de alto riesgo clínico y genético.

Por último, la sostenibilidad del sistema ligada a los enormes gastos sanitarios derivados de las nuevas terapias avanzadas, se basan en una confianza mutua entre industria y profesionales. Las oportunidades de financiación y sostenibilidad de un sistema que debe tener en cuenta la nueva genética, vienen de la mano del diagnóstico temprano basado en los cribados neonatales.

Salud Pública debe incorporar estos nuevos criterios y estar abierta a una nueva realidad. Al igual que la incorporación de las nuevas vacunas que debe estar abierta a las demandas de la sociedad, adaptando los sistemas de financiación⁽⁴³⁾. Desde la clínica debemos transmitir la enorme riqueza que suponen estos programas desde el punto de vista médico, al permitir por ejemplo la identificación de pacientes con trastornos metabólicos en los que la administración de ciertos fármacos o anestésicos pudiera comprometer su vida. La confianza que la sociedad y los profesionales depositan en los expertos en enfermedades raras tratables como son los EIM, no puede ser defraudada. Los programas de cribado neonatal son el primer paso de una medicina preventiva y no pueden retrasarse los avances en este sentido. La Sociedad actual va a demandar un debate sobre los programas de cribado y de pruebas genéticas, y los primeros pasos vienen de la mano de los EIM, enfermedades genéticas graves tratables en muchas ocasiones.

DIRECCIONES FUTURAS

Los programas de cribado del recién nacido continuarán expandiéndose para aquellos trastornos en los que una intervención temprana pueda modificar significativamente el curso de la enfermedad. Esta expansión será impulsada tanto por la demanda derivada del desarrollo de

nuevas terapias para un mayor número de EIM, como de los avances tecnológicos y metodológicos de las pruebas⁽⁴⁴⁾.

Con el avance en el desarrollo de la terapia de reemplazo enzimático para los trastornos de almacenamiento lisosomal, desde hace varios años se ha considerado la inclusión de este grupo de enfermedades genéticas-metabólicas en todos los programas de cribado de los recién nacidos. Su inclusión en los programas de cribado es posible gracias a nuestra capacidad de determinar diferentes actividades enzimáticas lisosómicas en muestras de gota de sangre seca, como prueba de primer nivel. Existen muchos programas en todo el mundo, tanto piloto como de detección de rutina regional o nacional, que han demostrado que cumplen criterios adecuados para ser implantados con suficientes garantías⁽⁴⁵⁾.

Aunque los avances derivados de la aplicación de la metodología MS/MS han permitido expandir los paneles de detección de enfermedades metabólicas en el recién nacido⁽⁴⁶⁾, otras metodologías genómicas también se están aplicando en la actualidad. Con el avance de la tecnología de secuenciación de próxima generación (*Next Generation Sequencing*, NGS) la utilización de paneles genéticos dirigidos y la secuenciación completa del exoma, incluso la secuenciación del genoma, se consideran ya pruebas genéticas de primer o segundo nivel aplicables en los programas de cribado neonatal. Sin embargo, los altos costes, tiempos de respuesta prolongados y la detección de variantes de significado clínico incierto son aún limitaciones significativas para su uso universal en los recién nacidos^(47,48,49,50,51).

En contraste con el perfil bioquímico, las pruebas moleculares son independientes del tiempo y, por lo tanto, se pueden realizar antes de las 24 horas de vida. De hecho, las pruebas moleculares pueden realizarse incluso antes del nacimiento, durante la vida fetal, siempre que

sea posible obtener muestras biológicas de forma poco invasiva. Actualmente, se han logrado grandes avances en diagnóstico prenatal no invasivo a través de la obtención de ADN fetal libre en sangre materna para la detección de aneuploidías y variación del número de copias en todo el genoma fetal⁽⁵²⁾. Con los avances previsible en este campo, la posibilidad de disponer de datos de secuencias genéticas confiables, puede abrir las puertas a un potencial cribado molecular durante la vida fetal.

Otro enfoque que potencialmente puede aplicarse a los programas de cribado de los recién nacidos es el de la determinación de perfiles metabolómicos a partir de la detección de grandes cantidades de moléculas pequeñas en fluidos corporales, y que pueden detectar una gran cantidad de EIM^(53,54,55).

Un enfoque integrado del cribado neonatal que combine los datos moleculares derivados de estudios NGS y los datos bioquímicos metabolómicos, pueden arrojar resultados muy robustos. Los perfiles metabólicos pueden proporcionar una lectura funcional que permitan interpretar la penetrancia de mutaciones genéticas identificadas por secuenciación NGS. Por el contrario, las anomalías metabólicas pueden descubrir mutaciones potencialmente patogénicas que no se habrían identificado como tales por los métodos de secuenciación⁽⁵⁶⁾. Aunque tal enfoque aún no ha sido considerado para el cribado del recién nacido, puede ser de utilidad potencial en el futuro según vayamos incorporando los avances tecnológicos.

Por lo tanto, en un futuro próximo, de forma paralela a los avances en la tecnología, se producirá una expansión continua de las condiciones detectadas en los programas de cribado de los recién nacidos. Estos avances se acompañarán de una reducción en el coste, menor tiempo de respuesta y resultados más precisos minimizando resultados falsos positivos y evitando

falsos negativos. Los diferentes programas deberán adaptarse a estas nuevas realidades con los criterios científico-técnicos y socio-sanitarios propios de cada región, pero sin limitar los innegables beneficios en salud que suponen los programas de cribado neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal. Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud. 22-11-2013 (www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ObjetivosCribadoNeonatal.pdf, con acceso 20 abril de 2020).
2. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal. Sistema de Información del Programa Poblacional de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. 20-03-2014. (www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/SistemaInformacionCribadoNeonatal.pdf, con acceso 20 abril de 2020).
3. González-Lamuño D, Couce Pico ML. Cribado neonatal. *Pediatr Integral* 2019; XXIII (3): 169.e1 – 169.e10.
4. Castiñeras DE, Couce ML, Marin JL, González-Lamuño D, Rocha H. [Newborn screening for metabolic disorders in Spain and worldwide]. *An Pediatr (Barc)*. 2019 Aug; 91(2): 128.e1-128.e14.
5. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K, Hoffmann GF, Vittozzi L. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Jul; 35(4):603-11.
6. Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haegi G, Rigter T, Weinreich SS, Loeber JG, Taruscio D, Vittozzi L, Cornel MC, Hoffmann GF. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2. From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Jul; 35(4):613-25.

7. Guthrie R, Susi A. A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. *Pediatrics*, 1963. 32: p. 338-43.
8. 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 Inher Metab Dis*. 1990; 13:321-4.
9. Cerdá Mota T. Programas de cribado: Características y condiciones para su puesta en marcha. *Medicine*. 2003;8(118): 6312-17.
10. Wilson JMG, Junger G. Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva: World Health Organization; 1968.
11. Vanderhilst C, Derk T, Reijngoud D *et al*. Cost-Effectiveness of Neonatal Screening for Medium Chain acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: The Homogeneous Population of the Netherlands. *The Journal of Pediatrics*, 2007. 151(2): p. 115-120.e3.
12. Pandor A, Eastham J, Beverly C *et al*. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technology Assessment*. 2004; 8: 1-121.
13. American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system: executive summary. *Pediatrics*. 2006; 117(5).
14. Cornel M, Rigter T, Weinreich S *et al*. Newborn screening in Europe Expert Opinion document - Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union, E. Comission, Editor. 2012.
15. Almannai M, Marom R, Sutton VR. Newborn screening: A review of history, recent advancements, and future perspectives in the era of next generation sequencing. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 2 8: 694-9.
16. Lewys MH. Newborn screening controversy: Past, present, and future. *JAMA Pediatr*. 2014; 168: 199-200.
17. Marín J, Aldamiz L, Castiñeiras D, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, González-Lamuño D *et al*. Programas de cribado neonatal en España: actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso. Real Patronato sobre discapacidad, Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España. Madrid: Editorial Polibea, (2010).
18. Matesanz R, Domínguez-Gil B, Coll E, de la Rosa G, Marazuela R. Spanish experience as a leading country: what kind of measures were taken? *Transpl Int*. 2011 Apr; 24(4): 333-43.
19. Couce ML, Castiñeiras DE, Moure JD, Cocho JA, Sánchez-Pintos P, García-Villoria J, Quelhas D, Gregersen N, Andresen BS, Ribes A, Fraga JM. Relevance of expanded neonatal screening of medium-chain acyl co-a dehydrogenase deficiency: outcome of a decade in galicia (Spain). *JIMD Rep*. 2011; 1: 131-6).
20. Recommended Uniform Screening Panel. Available at: <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html>. Con acceso el 20 abril de 2020.
21. Screening Programs/National Newborn Screening and Global Resource Center. Available at: <https://genes-r-us.uthscsa.edu/screening>. Con acceso el 20 abril de 2020).
22. Ministero Della Salute. Italia 19-08-2016. (www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=55762). Con acceso el 20 abril de 2020).
23. Ministero Della Salute. Italia 13-10-2016. www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=56764. Con acceso el 20 abril de 2020).
24. Psychogios N, Hau DD, Peng J, Guo AC, Mandal R, Bouatra S, Sinelnikov I, Krishnamurthy R, Eisner R, Gautam B, Young N, Xia J, Knox C, Dong E, Huang P, Hollander Z, Pedersen TL, Smith SR, Bamforth F, Greiner R, McManus B, Newman JW, Goodfriend T, Wishart DS.

- The human serum metabolome. *PLoS One*. 2011 Feb 16; 6(2): e16957.
25. Nanjappa V, Thomas JK, Marimuthu A, Muthusamy B, Radhakrishnan A, Sharma R, Ahmad Khan A, Balakrishnan L, Sahasrabudde NA, Kumar S, Jhaveri BN, Sheth KV, Kumar Khatana R, Shaw PG, Srikanth SM, Mathur PP, Shankar S, Nagaraja D, Christopher R, Mathivanan S, Raju R, Sirdeshmukh R, Chatterjee A, Simpson RJ, Harsha HC, Pandey A, Prasad TS. Plasma Proteome Database as a resource for proteomics research: 2014 update. *Nucleic Acids Res*. 2014 Jan; 42(Database issue): D959-65.
26. Kuhara T. Noninvasive human metabolome analysis for differential diagnosis of inborn errors of metabolism. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007 Aug; 855(1): 42-50.
27. Gelb MH, Lukacs Z, Ranieri E, Schielen PCJ. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders: Methodologies for Measurement of Enzymatic Activities in Dried Blood Spots. *Int J Neonatal Screen*. 2019; 5(1):1.
28. Wasserstein MP, Andriola M, Arnold G *et al*. Clinical outcomes of children with abnormal newborn screening results for Krabbe disease in New York State. *Genet Med* 2016; 18(12): 1235–43.
29. Kemper AR, Brosco J, Comeau AM *et al*. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. *Genet Med* 2017; 19(1): 121–6.
30. Wang KS. Section on surgery, committee on fetus and newborn, childhood liver disease research network. Newborn screening for biliary atresia. *Pediatrics* 2015; 136(6): e1663–9.
31. Bleyl L, Huidekoper HH, Vaz FM *et al*. Update on newborn dried bloodspot testing for cerebrotendinous xanthomatosis: an available high-throughput liquid-chromatography tandem mass spectrometry method. *Mol Genet Metab Rep* 2016; 7:11–5.
32. Gatheridge MA, Kwon JM, Mendell JM *et al*. Identifying non-Duchenne muscular dystrophy-positive and false negative results in prior Duchenne muscular dystrophy newborn screening programs: a review. *JAMA Neurol* 2016; 73(1):111–6.
33. Pasquali M, Schwarz E, Jensen M *et al*. Feasibility of newborn screening for guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency. *J Inher Metab Dis* 2014; 37(2): 231–6.
34. Filges I, Friedman JM. Exome sequencing for gene discovery in lethal fetal disorders--harnessing the value of extreme phenotypes. *Prenat Diagn*. 2015 Oct; 35(10):1005-9.
35. Ormond KE, Wheeler MT, Hudgins L, Klein TE, Butte AJ, Altman RB, Ashley EA, Greely HT. Challenges in the clinical application of whole-genome sequencing. *Lancet*. 2010 May 15; 375(9727): 1749-51.
36. Hodgson JM, Metcalfe SA, Aitken M, Donath SM, Gaff CL, Winship IM, Delatycki MB, Skene LL, McClaren BJ, Paul JL, Halliday JL. Improving family Communications after a new genetic diagnosis: a randomised controlled trial of a genetic counselling intervention. *BMC Med Genet*. 2014 Mar 14; 15:33.
37. Morrison, Alan S. Screening in chronic disease. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1992.
38. Coulter A, Ellins J, Swain D, Clarke A, Heron R, Rasul F *et al*. Assessing the quality of information to support people in making decisions about their health and healthcare. Oxford: Picker Institute Europe; 2006. p. 70.
39. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Ley 41/2002 de 14 de noviembre. Boletín Oficial del Estado, nº 274, (15 de noviembre de 2002).
40. O'Connor AM, Legare F, Stacey D. Risk communication in practice: the contribution of decision aids. *BMJ*. 2003; 327(7417): 736-40.

41. Jepson RG, Hewison J, Thompson A, Weller D. Patient perspectives on information and choice in cancer screening: A qualitative study in the UK. *Soc Sci Med*. 2007; 65(5): 890-9.
42. Grimes DA, Schulz KF. Uses and abuses of screening tests. *Lancet*. 2002; 359: 881-4.
43. De La Fuente J, Hernandez Aguado JJ, San Martín M, Ramirez Boix P, Cedillo Gómez S, López N. Estimating the epidemiological impact and cost-effectiveness profile of a nonavalent HPV vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15(7-8): 1949-1961.
44. El-Hattab AW, Almannai M, Sutton VR. Newborn Screening: History, Current Status, and Future Directions. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Apr; 65(2): 389-405.
45. Schielen PCJI, Kemper EA, Gelb MH. Newborn Screening for Lysosomal Storage Diseases: A Concise Review of the Literature on Screening Methods, Therapeutic Possibilities and Regional Programs. *Int J Neonatal Screen*. 2017; 3(2):6.
46. Ombrone D, Giocaliere E, Forni G *et al*. Expanded newborn screening by mass spectrometry: new tests, future perspectives. *Mass Spectrom Rev* 2016;35(1): 71–84.
47. Bhattacharjee A, Sokolsky T, Wyman SK *et al*. Development of DNA confirmatory and high-risk diagnostic testing for newborns using targeted next-generation DNA sequencing. *Genet Med* 2015; 17(5): 337–47.
48. Poulsen JB, Lescai F, Grove J *et al*. High-quality exome sequencing of whole genome amplified neonatal dried blood spot DNA. *PLoS One* 2016; 11(4): e0153253.
49. Botkin JR, Rothwell E. Whole genome sequencing and newborn screening. *Curr Genet Med Rep* 2016;4(1):1–6;
- (48) Wu C-C, Tsai C-H, Hung C-C, *et al*. Newborn genetic screening for hearing impairment: a population-based longitudinal study. *Genet Med* 2017; 19(1): 6–12.
50. Wu CC, Tsai CH, Hung CC *et al*. Newborn genetic screening for hearing impairment: a population-based longitudinal study. *Genet Med* 2017; 19(1): 6–12.
51. Narravula A, Garber KB, Askree SH *et al*. Variants of uncertain significance in newborn screening disorders: implications for large-scale genomic sequencing. *Genet Med* 2017; 19(1): 77–82.
52. Kølvråa S, Singh R, Normand EA *et al*. Genome-wide copy number analysis on DNA from fetal cells isolated from the blood of pregnant women. *Prenat Diagn* 2016; 36(12): 1127–34.
53. Goodacre R, Vaidyanathan S, Dunn WB *et al*. Metabolomics by numbers: acquiring and understanding global metabolite data. *Trends Biotechnol* 2004; 22(5): 245–52.
54. Miller MJ, Kennedy AD, Eckhart AD *et al*. Untargeted metabolomic analysis for the clinical screening of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38(6):1029–39.
55. Dénes J, Szaboó E, Robinette SL *et al*. Metabonomics of newborn screening dried blood spot samples: a novel approach in the screening and diagnostics of inborn errors of metabolism. *Anal Chem* 2012; 84(22): 10113–20.
56. Guo L, Milburn MV, Ryals JA *et al*. Plasma metabolomic profiles enhance precision medicine for volunteers of normal health. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(35): E4901–10.