



ARTÍCULO ESPECIAL

Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo



Daisy Emilia Castiñeras^{a,b,c}, María-Luz Couce^{a,d,e,f}, José Luis Marin^{f,g,h}, Domingo González-Lamuño^{i,j} y Hugo Rocha^{c,k,*}

^a Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^c Comisión de Diagnóstico Perinatal, Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, Barcelona, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, A Coruña, España

^e Área de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^f Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM), Baracaldo, Vizcaya, España

^g Laboratorio de Cribado Neonatal de Cataluña, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^h Departamento de Biomedicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

ⁱ Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Universidad de Cantabria, Santander, España

^j Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo (SEEIM), Asociación Española de Pediatría (AEP), Madrid, España

^k Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética, Departamento de Genética Humana do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto, Portugal

Recibido el 6 de marzo de 2019; aceptado el 17 de mayo de 2019

Disponible en Internet el 21 de junio de 2019

PALABRAS CLAVE

Cribado neonatal;
España;
Enfermedades
metabólicas

Resumen Los programas de cribado neonatal son clave en las estrategias de salud pública de una región determinada, establecidas para prevenir los daños asociados a las enfermedades cribadas. Su importancia se ha intensificado sustancialmente en los últimos años debido al creciente número de trastornos en los que diferentes organismos de evaluación han demostrado el beneficio de su detección temprana para el recién nacido. Desde los años 60-70 del siglo pasado, muchas regiones implementaron programas de cribado neonatal que hoy en día, al menos en los países desarrollados, son universales, bien establecidos y con excelentes resultados. Sin embargo, aún queda mucho por hacer, principalmente en países en vías de desarrollo de África, Asia y América del Sur. En algunos países europeos, incluida España, la uniformidad entre los paneles de cribado de las diferentes regiones continúa siendo un reto, pues es fuente

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hugo.rocha@insa.min-saude.pt (H. Rocha).

de desigualdades en materia de salud. Los autores presentan el estado actual de los programas de cribado neonatal en España y lo contextualizan en el escenario real europeo y mundial.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Newborn screening;
Spain;
Metabolic disorders

Newborn screening for metabolic disorders in Spain and worldwide

Abstract Newborn screening programs are key players in a country's public health strategies, preventing the burden of care associated with the screened disorders. Its importance has dramatically intensified in recent years due to the increasing number of disorders that fulfil criteria for screening. Since the 1960's, many countries implemented newborn screening programs that are now, at least in developed countries, universal, well established, and with excellent results. Nevertheless, much work is still to be done, mainly in developing countries of Africa, Asia, and South America. In some European countries, including Spain, uniformity of screening panels between different regions is still a challenge, being a source of health inequalities between citizens. The authors will present the current status of newborn screening programs in Spain and integrate it into the current European and world scenario.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Perspectiva histórica

Los programas de cribado neonatal (PCN) son programas de salud pública que tienen como objetivo detectar en los neonatos determinadas enfermedades congénitas graves, para tratarlas antes de la aparición de síntomas. El cribado neonatal tuvo su inicio a mediados del siglo xx, basándose en los trabajos de Guthrie y Susi¹, quienes desarrollaron una prueba sencilla, económica y eficaz para determinar si los neonatos padecían fenilcetonuria (PKU).

Con el objetivo de definir los criterios para la introducción de nuevas enfermedades en los programas de cribado, la Organización Mundial de la Salud publicó en 1968 *Principles and practice of screening for disease*, con los principios de Wilson y Jungner². Estos criterios, definidos ante aquella realidad existente, pretendían ser una garantía para que el objetivo principal de este tipo de programas se cumpla: «el máximo beneficio con el mínimo coste».

Con el paso del tiempo se desarrollaron más pruebas de laboratorio para la detección de nuevas enfermedades, destacando especialmente el hipotiroidismo congénito (HC). La PKU y el HC son las enfermedades más habitualmente cribadas, observándose una gran heterogeneidad en cuanto a la introducción de las otras en los paneles de enfermedades a cribar. Después de algunos años de evolución lenta de los PCN, con la inclusión de nuevas enfermedades al ritmo del desarrollo técnico, los programas sufrieron una revolución a principio de los años noventa con la introducción en los laboratorios de cribado de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS)³. La MS/MS está enfocada fundamentalmente hacia el cribado de aminoacidopatías, acidurias orgánicas y déficits de la β -oxidación mitocondrial. Es una tecnología multianálisis, que posibilita la detección y cuantificación simultánea de más de 50 metabolitos, y

así cribar más de 40 errores congénitos del metabolismo a partir de una única muestra de sangre en papel. Esta tecnología representa un cambio de paradigma, pues teníamos «un test > un metabolito > una enfermedad», y con la MS/MS tenemos «un test > múltiples metabolitos > múltiples enfermedades». Se ha convertido en una tecnología de extrema importancia para la detección de alteraciones metabólicas hereditarias.

Este nuevo abordaje obliga a reconsiderar la aplicación de los criterios clásicos establecidos por Wilson y Jungner, definidos a partir de otra realidad, y que hace necesaria su adaptación. Trastornos potencialmente tratables y con un alto grado de morbimortalidad podrían ser candidatos a su inclusión dentro de un cribado neonatal ampliado, a pesar de una muy escasa prevalencia. Por otro lado, aunque el coste marginal de ampliar el programa pueda ser relativamente pequeño, el uso de esta nueva tecnología no implica necesariamente la inclusión de todos los posibles trastornos detectables. Por tanto, aunque con dificultades, la evaluación de costes deberá ser realizada de forma conjunta considerando los beneficios de la inclusión de enfermedades muy raras pero tratables, que ahora es posible cribar sin costes directos añadidos. La dificultad en la aplicación de los criterios anteriormente definidos y las diferencias en la interpretación de los mismos acompañan a esta nueva realidad y se reflejan en las diferencias existentes a nivel de las enfermedades cribadas, entre los programas que ya adoptaron la MS/MS. Conviene, sin embargo, señalar que, a pesar de las diferencias de evaluación existentes, la inclusión de la MS/MS en los laboratorios de cribado no es motivo actual de debate, pues su implantación ya se justifica con base en la optimización de la detección de la PKU y la inclusión del cribado de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD)⁴.

Las diferencias en las recomendaciones para el cribado de enfermedades metabólicas son intrínsecamente dependientes de criterios políticos, socioculturales y claramente económicos. Las diferentes realidades de los distintos países y regiones conllevan no solo distintas recomendaciones de enfermedades a cribar, sino también diferentes organizaciones de los PCN y formas de ser financiados^{5,6}.

Situación actual

Todos los PCN tanto del mundo desarrollado como de los países en desarrollo, si tienen PCN, incluyen la detección de la PKU y el HC, o por lo menos la de uno de ellos. Además, en los últimos años el alcance de la evaluación de los recién nacidos mediante la prueba del talón sigue avanzando y se están incluyendo en estos programas otras enfermedades que pueden causar la muerte prematura, como infecciones severas y anemias importantes. Respecto a las enfermedades metabólicas hereditarias, la introducción de la MS/MS en los PCN permite diferenciarlas en 2 grupos: aquellas cuya detección se realiza por medio de MS/MS y las que necesitan otras técnicas de laboratorio. En este segundo grupo se incluyen fundamentalmente la galactosemia clásica y la deficiencia de biotinidasa.

El cribado neonatal por MS/MS de los errores innatos del metabolismo está más o menos extendido por todos los países desarrollados y los problemas iniciales relacionados con la validación analítica y clínica y el seguimiento clínico están satisfactoriamente resueltos^{7,8}. Mientras tanto, continúa el debate sobre el beneficio del cribado de algunas de las enfermedades. Dentro del gran grupo de los errores innatos del metabolismo con posibilidad de ser cribados por MS/MS están aquellos cuyo despistaje presenta beneficios claros y directos para el recién nacido y otros en los que los beneficios no son tan obvios. Un ejemplo es el cribado de enfermedades sin tratamiento en que uno de los objetivos puede ser el diagnóstico, con vistas a la obtención de información importante para un futuro consejo genético a la familia y la disponibilidad de un diagnóstico prenatal. Todas estas cuestiones han llevado a grandes discrepancias en la definición de las enfermedades a cribar.

América

En Estados Unidos (EE. UU.), con la intención de armonizar las enfermedades a cribar en los diferentes estados, fue publicado por el *American College of Medical Genetics* en 2006, el documento *Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system*⁹. Elaborado por un grupo de expertos, identifica 29 trastornos considerados primarios, de los que 20 son detectables por MS/MS. Asimismo, se define un segundo grupo de 25 enfermedades consideradas secundarias, 22 de estas detectables por MS/MS, donde la evidencia de beneficio no sería tan relevante. Este ha sido el primer estudio del cual emerge la recomendación de la *U. S. Secretary of Health and Human Services, Recommended Uniform Screening Panel*, en la que se valoran de forma homogénea y permanente un gran grupo de enfermedades. Este trabajo inicial es referencia y se mantiene actualizado con la evaluación permanente de nuevas enfermedades. A día de hoy, en el *Recommended Uniform Screening Panel*

están incluidas 35 enfermedades primarias y más de 26 enfermedades secundarias (tabla 1)¹⁰. Como consecuencia de estas recomendaciones, EE. UU. presenta una muy significativa uniformidad en las enfermedades cribadas entre los distintos estados. Por este planteamiento, EE. UU. es considerado uno de los países más liberales en la evaluación que hace de los criterios de Wilson y Jungner. El *Recommended Uniform Screening Panel* también es la base de discusión y valoración en otros países.

En Canadá, el cribado neonatal también incluye un gran número de enfermedades metabólicas, sin embargo es menor que en EE. UU.¹¹. Algunos países de América Central y del Sur presentan PCN bien implementados, destacando Costa Rica¹² y Uruguay¹³, que criban todos sus neonatos para un gran número de enfermedades metabólicas por MS/MS. Sin embargo, en América del Sur la mayoría de los programas de cribado de enfermedades metabólicas incluyen un número limitado de enfermedades además de la PKU, siendo pocas las regiones con cribado por MS/MS.

Asia y Oceanía

Una vez más, el grado de desarrollo económico y de los programas de sanidad y salud pública están reflejados en sus PCN. Por ejemplo, en Australia¹⁴ y Japón¹⁵ se criban todos los neonatos para un gran número de enfermedades metabólicas por MS/MS, pero muchos otros países de recursos menores aún no han introducido ningún PCN. En China, el cribado ya tiene una cobertura por encima del 80% de los neonatos e incluye la PKU y, en algunas regiones, el cribado por MS/MS¹⁵. En el Medio Oriente hay países con programas que criban un amplio grupo de enfermedades metabólicas en todos los neonatos, como Qatar y Arabia Saudita; otros solo incluyen 2 enfermedades, como los Emiratos Árabes Unidos y Kuwait, y un tercer grupo sigue sin implementar ningún programa¹⁶.

África

En África hay que diferenciar los países del norte de los del África Subsahariana. Egipto tiene implementado un programa, incluso en una parte de la población por MS/MS, y otros países del norte de África están llevando a cabo proyectos para la introducción de PCN sistemático¹⁶. La realidad en el África Subsahariana es muy distinta y son muy escasas las referencias de PCN, incluso en Sudáfrica¹⁷.

Europa

Panorama general

El desarrollo del cribado neonatal en Europa en los últimos 50 años ha conducido a que se criba la PKU en todos los países de Europa Occidental y a que algunos países añadieran la deficiencia de biotinidasa y la galactosemia clásica (tabla 2). Respecto al cribado por MS/MS, ha sido progresivamente adoptado por varios países⁶, pero de una forma bastante heterogénea, no solo en lo que respecta al número de enfermedades cribadas en cada país, sino también, en algunos casos, al número de dolencias cribadas en diferentes regiones de un mismo país (tabla 3).

Tabla 1 Enfermedades a cribar recogidas en el *Recommended Uniform Screening Panel* y en el *EU network of experts on Newborn Screening*

| Enfermedad | <i>Recommended Uniform Screening Panel</i> | | <i>EU network of experts on Newborn Screening</i> | |
|--|--|--------------------------|---|---------------------------|
| | Enfermedades primarias | Enfermedades secundarias | Enfermedades a cribar | Enfermedades a considerar |
| Acidemia propiónica | X | | | |
| Acidemia metilmalónica (metilmalonil-CoA mutasa) | X | | | |
| Acidemia metilmalónica (metabolismo de cobalaminas) | X | | | |
| Acidemia isovalérica | X | | | X |
| Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa | X | | | X |
| Deficiencia de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa | X | | | X |
| Deficiencia en holocarboxilasa sintetasa | X | | | X |
| Deficiencia de β -cetotiolasa | X | | | |
| Aciduria glutárica tipo I | X | | X | |
| Deficiencia en la captación celular de la carnitina | X | | | |
| Deficiencia en la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media | X | | X | |
| Deficiencia en la acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga | X | | | X |
| Deficiencia en la 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga | X | | | X |
| Deficiencia en la proteína trifuncional mitocondrial | X | | | |
| Acidemia argininosuccínica | X | | | |
| Citrulinemia tipo I | X | | | |
| Enfermedad de jarabe de arce | X | | X | |
| Homocistinuria | X | | | X |
| Fenilcetonuria | X | | X | |
| Tirosinemia tipo I | X | | | X |
| Deficiencia de biotinidasa | X | | | |
| Galactosemia clásica | X | | X | |
| Enfermedad de Pompe | X | | | |
| Mucopolisacaridosis tipo I | X | | | |
| Adrenoleucodistrofia ligada al X | X | | | |
| Atrofia muscular espinal | X | | | |
| Acidemia metilmalónica con homocistinuria | | X | | X |
| Acidemia malónica | | X | | |
| Isobutirilglicinuria | | X | | |

Tabla 1 (continuación)

| Enfermedad | <i>Recommended Uniform Screening Panel</i> | | <i>EU network of experts on Newborn Screening</i> | |
|--|--|--------------------------|---|---------------------------|
| | Enfermedades primarias | Enfermedades secundarias | Enfermedades a cribar | Enfermedades a considerar |
| 2-metilbutirilglicinuria | | X | | |
| Aciduria 3-metilglutacónica | | X | | |
| Aciduria 3-metil-3-hidroxi-butírica | | X | | |
| Deficiencia en la acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta | | X | | |
| Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa | | X | | X |
| Deficiencia en la L-3-hidroxiacil-coA deshidrogenasa de cadena corta/media | | X | | |
| Deficiencia de la cetoacil-CoA tiolasa de cadena media | | X | | |
| Deficiencia de la 2,4-dienoil-CoA reductasa | | X | | |
| Deficiencia en la carnitina palmitoiltransferasa 1 | | X | | |
| Deficiencia en la carnitina palmitoiltransferasa 2 | | X | | X |
| Deficiencia en la carnitina/acilcarnitina translocasa | | X | | X |
| Argininemia | | X | | |
| Hipermetioninemia | | X | | |
| Citrulinemia tipo II | | X | | |
| Hiperfenilalaninemia benigna | | X | | |
| Defecto de biosíntesis de biopterinas | | X | | |
| Defecto de regeneración de biopterinas | | X | | |
| Tirosinemia tipo II | | X | | X |
| Tirosinemia tipo III | | X | | |
| Deficiencia de galactoepimerasa | | X | | |
| Deficiencia de galactocinasa | | X | | |
| Enfermedades de depósito lisosomal | | | | X |

Fuente: Recommended Uniform Screening Panel¹⁰ y Cornel et al.²⁸.

Tabla 2 Errores congénitos del metabolismo cribados en diferentes países europeos

| Enfermedad | Austria | Bélgica (flamenca) | Bélgica (francó- fona) | Bulgaria | Dinamarca | Finlandia | Italia | Francia | Alemania | Grecia | Hungría | Islandia | Irlanda | Holanda | Noruega | Polonia | Portugal | Suecia | Suiza | RU |
|--|---------|-----------------------|------------------------------|----------|-----------|-----------|--------|---------|----------|--------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|----------|--------|-------|----|
| Acidemia propiónica | X | X | | | X | | X | | | | X | X | | | | | X | X | | |
| Acidemia metilmalónica (metilmalonil-CoA mutasa) | X | X | | | X | | X | | | | X | X | | | | | X | X | | |
| Acidemia metilmalónica (metabolismo de cobalaminas) | X | X | | | X | | X | | | | X | X | | | | | X | X | | |
| Acidemia isovalérica | X | X | | | | | X | | X | | X | X | | X | | | X | X | | X |
| Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa | X | | | | | | | | | | X | X | | X | | | X | | | |
| Deficiencia de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa | | | | | | | X | | | | X | X | | X | | | X | | | |
| Deficiencia en holocarboxilasa sintetasa | X | | | | X | | X | | | | | X | | X | | | X | | | |
| Deficiencia de β -cetotiolasa | X | | | | | | X | | | | X | X | | | | | | X | | |
| Aciduria glutárica tipo I | X | X | | | X | | X | | X | | X | X | | X | | | X | X | | X |
| Deficiencia en la captación celular de la carnitina | X | | | | X | | X | | | | X | X | | | | | X | X | | |
| Deficiencia en la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media | X | X | | | X | | X | | X | | X | X | | X | | | X | X | | |
| Deficiencia en la acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga | X | | | | X | | X | | X | | X | X | | X | | | X | X | | |
| Deficiencia en la 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga | X | | | | X | | X | | X | | X | X | | X | | | X | X | | |

Tabla 2 (continuación)

| Enfermedad | Austria | Bélgica (flamenca) | Bélgica (francó- fona) | Bulgaria | Dinamarca | Finlandia | Italia | Francia | Alemania | Grecia | Hungría | Islandia | Irlanda | Holanda | Noruega | Polonia | Portugal | Suecia | Suiza | RU |
|--|---------|-----------------------|------------------------------|----------|-----------|-----------|--------|---------|----------|--------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|----------|--------|-------|----|
| Deficiencia de la 2,4-dienoil-CoA reductasa | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Deficiencia en la carnitina palmi- toiltransferasa 1 | X | | | | | | X | | X | | X | X | | | | | X | | X | |
| Deficiencia en la carnitina palmi- toiltransferasa 2 | X | | | | | | X | | X | | X | X | | | | | X | | X | |
| Deficiencia en la carni- tina/acilcarnitina translocasa | X | | | | | | X | | X | | X | X | | | | | X | | X | |
| Argininemia | X | | | | | | X | | | | | X | | | | | X | | X | |
| Hipermetioninemia | X | | | | | | | | | | | X | | | | | X | | | |
| Citruinemia tipo II | | | | | | | X | | | | | X | | | | | | | | X |
| Hiperfenilalaninemia benigna | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | |
| Defecto de biosíntesis de biopterinas | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | |
| Defecto de regeneración de biopterinas | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | |
| Tirosinemia tipo II | | | X | | | | X | | | | X | | | | | | X | | | |
| Tirosinemia tipo III | | | X | | | | | | | | X | | | | | | X | | | |
| Deficiencia de galactoeopime- rasa | X | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | X |
| Deficiencia de galactocinasa | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Enfermedades de depósito lisosomal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Fuente: Loeber⁵, L'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant¹⁹, Ministerio della Salute²², Vilarinho et al.²⁹, Lindner et al.³⁰, Karolinska University Hospital³¹, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu³².

Tabla 3 Estado de la introducción de la espectrometría de masas en tándem en los programas de cribado de diferentes países europeos y número de errores congénitos del metabolismo cribado

| | MS/MS | EIM cribados | Referencia |
|------------|--------------|--------------|---|
| Alemania | Sí | 12 | Lindner et al. ³³ |
| Austria | Sí | 26 | Loeber et al. ⁶ |
| Bélgica | Sí | 9/6 | Loeber et al. ⁶ |
| Dinamarca | Sí | 13 | Loeber et al. ⁶ |
| España | Sí | 4 a > 20 | Asociación Española de Cribado Neonatal ³⁴ |
| Francia | No | 1 | L'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant ¹⁹ |
| Holanda | Sí | 13 | Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu ³² |
| Italia | Sí | 40 | Ministerio della Salute ²² , Società Italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale ³⁵ |
| Polonia | Sí (parcial) | 1 a < 12 | Loeber et al. ⁶ |
| Portugal | Sí | 24 | Vilariño et al. ²⁹ |
| Inglaterra | Sí | 6 | National Health Service ³⁶ |
| Suecia | Sí | 21 | Karolinska University Hospital ³¹ |
| Suiza | Sí | 5 | Loeber et al. ⁶ |

IEM: errores congénitos del metabolismo; MS/MS: espectrometría de masas en tándem.

Ante este escenario, se hizo un esfuerzo con la intención de armonizar los PCN y se llevó a cabo un proyecto financiado por la Comisión Europea, titulado *Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union*, con vistas a efectuar un análisis de las prácticas y políticas de cribado neonatal de cada país, introduciendo las bases para el establecimiento de líneas de orientación en esta materia^{6,18}. Las conclusiones resultantes de este proyecto no son vinculantes. La evidencia que se ha generado a favor del cribado ampliado ha conducido a que prácticamente todos los países de Europa Occidental hayan incluido en sus PCN un grupo importante de enfermedades metabólicas hereditarias. Todavía existen diferencias entre los distintos países; cabe destacar la situación de Francia, donde en este momento oficialmente se criba solamente la PKU¹⁹ (aunque exista una recomendación oficial de las autoridades sanitarias para la inclusión futura de la MCADD²⁰).

Una situación distinta encontramos en el Sudeste de Europa, donde en Kosovo, Macedonia, Albania, Moldavia y Montenegro no se criba ninguna metabolopatía y en Bosnia (diferentes regiones), Bulgaria, Croacia, Rumanía, Serbia y Eslovenia apenas está incluida la PKU²¹.

En algunos países la heterogeneidad interregional es igualmente significativa, en concreto en España y Bélgica, con diferencias entre la región flamenca y la francófona. En Italia se publicó en 2016 una ley que conduce a la uniformización y ampliación de las enfermedades metabólicas a cribar en todos los neonatos para un número cercano a las 40 afecciones²².

España

En España el primer PCN se inició en Granada en 1968, a iniciativa de los profesores Federico Mayor-Zaragoza, Magdalena Ugarte y Antonio Martínez Valverde. En 1978 nace el Plan Nacional de Subnormalidad, integrado dentro del Real Patronato de Educación y Atención a Deficientes, al

amparo del cual se crean varios laboratorios. Entre 1982 y 1983 los Programas de Detección Precoz de Alteraciones Metabólicas-Congénitas pasan a depender de las distintas comunidades autónomas (cc. AA.)²³.

Entre los años 2000 y 2015 existían importantes diferencias entre los PCN de las distintas CC. AA., ya que muchos programas incluían solo 2 o 3 enfermedades y otras más de 20^{24,25}. Las CC. AA. decidieron de forma independiente el número de enfermedades a cribar, y al no existir ninguna institución que coordinara el desarrollo de los mismos, se produjo una gran variabilidad.

Con el fin de objetivar los beneficios del diagnóstico precoz de las enfermedades susceptibles de cribar, la Federación Española de Fenilcetonuria y otros Trastornos del Metabolismo, junto con un grupo de profesionales, acordaron revisar los PCN en España a fin de alcanzar el mayor consenso posible en torno a cuestiones como la definición de los criterios de inclusión de enfermedades, la existencia de unidades clínicas para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las dolencias detectadas y la existencia de un registro nacional de pacientes afectados. Se elaboró el documento *Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso* (2010).

Debido a la falta de homogeneidad de los PCN en España se redactó un listado de acciones con respecto a las necesidades diagnósticas y terapéuticas de los errores innatos del metabolismo. Para ello se tomó como referencia el documento *Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud* (2009), del Ministerio de Sanidad. Entre estas acciones se consideró la necesidad de mejorar los PCN, recomendándose reforzar la cooperación entre las CC. AA. y el establecimiento de políticas sanitarias comunes a todas ellas. Por todo lo anterior, en el 2012 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) crea el Grupo de trabajo de desarrollo de la cartera común de servicios del SNS, del cual nace un subgrupo de expertos

Tabla 4 Enfermedades metabólicas incluidas en los distintos programas de cribado neonatal en España

| GRUPOS DE ENFERMEDADES | Cribado Neonatal en España | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------------------|--------|---------------------|----------|----------|----------|-----------|--------------------|-----------------|----------|-------|-------------|---------|----------|--------|---------|---------------------|---------|-------------------------|----------|------------------------------|
| | Andalucía | | Aragón ^b | Asturias | Baleares | Canarias | Cantabria | Castilla la Mancha | Castilla y León | Cataluña | Ceuta | Extremadura | Galicia | La Rioja | Madrid | Melilla | Murcia ^c | Navarra | País Vasco ^d | Valencia | |
| | Sevilla ^a | Málaga | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TRASTORNOS METABOLISMO AMINOACIDOS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fenilcetonuria | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | Cartera básica común del SNS |
| Enfermedad de orina con olor a jarabe de Arce (MSUD) | X | X | X | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | X | | |
| Tirosinemia tipo I | X | X | X | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | | |
| Citrulinemia tipo I | X | X | X | | | | | | X | X | | X | X | | X | X | | | | | |
| Aciduria Arginin-succínica | X | X | X | | | | | | X | X | | X | X | | X | X | | | | | |
| Homocistinuria | X | X | X | | | | X | | X | X | | X | X | | X | X | | | X | | |
| TRASTORNOS METABOLISMO ACIDOS ORGÁNICOS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Acidemia propiónica | X | X | X | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | | |
| Acidemias metilmalónicas | X | X | X | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | | |
| Acidemia isovalérica | X | X | X | | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | X | | |
| Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa | X | X | X | | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | | |
| Deficiencia de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa | X | X | X | | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | | |
| Deficiencia de β-cetotilasa | X | X | X | | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | | |
| Aciduria glutárica tipo I | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | Cartera básica común del SNS |

Tabla 4 (continuación)

| Cribado Neonatal en España | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------------|--------|---------------------|----------|---------|----------|-----------|--------------------|-----------------|----------|-------|-------------|---------|----------|--------|---------|---------------------|---------|-------------------------|----------|------------------------------|
| GRUPOS DE ENFERMEDADES | Andalucía | | Aragón ^b | Asturias | Balears | Canarias | Cantabria | Castilla la Mancha | Castilla y León | Cataluña | Ceuta | Extremadura | Galicia | La Rioja | Madrid | Melilla | Murcia ^c | Navarra | País Vasco ^d | Valencia | |
| | Sevilla ^a | Málaga | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TRASTORNOS METABOLISMO ACIDOS GRASOS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD) | X | X | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | Cartera básica común del SNS |
| Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) | X | X | X | | | | | X | | X | X | X | | X | X | X | X | | | | |
| Deficiencia de 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD) | X | X | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | Cartera básica común del SNS |
| Deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial (TFP) | X | X | X | | | | | | | X | X | | | X | | X | X | | | | |
| Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT-1) | X | X | X | | | | | | | X | X | | | X | X | | X | | | | |
| Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 2 (CPT2) | X | X | X | | | | | | | X | X | | | X | X | | X | | | | |
| Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD) | X | X | X | | | | | | | X | X | | | X | X | | X | | | | |
| Deficiencia en la captación celular de la carnitina (CUD) | X | X | X | | | | | | | X | X | X | | X | X | X | X | | | | |

Tabla 4 (continuación)

| GRUPOS DE ENFERMEDADES | Cribado Neonatal en España | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------------|--------|---------------------|----------|---------|----------|-----------|--------------------|-----------------|----------|-------|-------------|---------|----------|--------|---------|---------------------|---------|-------------------------|----------|---|------------------------------|
| | Andalucía | | Aragón ^b | Asturias | Balears | Canarias | Cantabria | Castilla la Mancha | Castilla y León | Cataluña | Ceuta | Extremadura | Galicia | La Rioja | Madrid | Melilla | Murcia ^c | Navarra | País Vasco ^d | Valencia | | |
| | Sevilla ^a | Málaga | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Otras enfermedades | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Enfermedad células falciformes (SS/SC/SD/SE/Stal) | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | Cartera básica común del SNS |
| Hipotiroidismo congénito | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | Cartera básica común del SNS |
| Deficiencia de Biotinidasa | | | | | | | | | | | | | X | | | X | X | | | | | |
| Galactosemia | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | | | | |
| Fibrosis Quística | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | Cartera básica común del SNS |
| Hiperplasia adrenal congénita | | | X | | | | X | X | | | X | | | X | X | | | | | | | |
| Imunodeficiencia Combinada Grave (SCID) | | | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | |

^a Incluye la Ciudad Autónoma de Ceuta.

^b Realiza el cribado a La Rioja.

^c Incluye la Ciudad Autónoma de Melilla.

^d Realiza el cribado a Navarra y Cantabria.

para concretar las enfermedades a incluir en el cribado neonatal; la propuesta definitiva se apoya en los informes solicitados a la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). En julio del 2013, el pleno del Consejo Interterritorial del SNS aprobó el PCN en el ámbito endocrinometabólico, que pasaría a formar parte de la cartera común básica de servicios del SNS, instando a establecer protocolos consensuados en el marco del SNS que permitan abordar en todas las CC. AA., de manera homogénea y con base en criterios de calidad, los procesos de cribado.

Las enfermedades ligadas a los PCN, que a partir de ese momento forman parte de la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS y, por tanto, recomendadas para incluirlas en todo el territorio nacional, son 7, de las cuales 4 son enfermedades metabólicas (*)²⁶:

1. HC.
2. Fenilcetonuria*.
3. Fibrosis quística
4. Deficiencia de MCADD*.
5. Deficiencia de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga*.
6. Acidemia glutárica tipo I*.
7. Anemia de células falciformes.

Además, en este documento se recogía la posibilidad de ampliar tras un «programa piloto» para la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, acidemia isovalérica y homocistinuria.

Así mismo, se aprobó que la incorporación de este PCN a la cartera común básica de servicios del SNS se acompañaría del desarrollo de:

- Un sistema de información de cribado neonatal que permita realizar un correcto seguimiento y evaluación del mismo a nivel autonómico y estatal.
- Un sistema de gestión de la calidad que permita abordar de manera homogénea en todas las CC. AA. los procesos, siendo fundamental la elaboración de protocolos consensuados y su implementación en el SNS.

El 18 de diciembre de 2013 el Consejo Interterritorial del SNS aprobó los Objetivos y requisitos de calidad del PCN de enfermedades endocrino-metabólicas del SNS. El Sistema de Información de cribado neonatal que se desarrolla en este documento recoge los datos e indicadores que permitirán la medición de los objetivos de calidad aprobados²⁷. Las AETS continúan realizando estudios de coste-efectividad de enfermedades a incluir en el PCN; consideran coste-efectiva la deficiencia de biotinidasa³⁷, en cambio, con respecto a la inmunodeficiencia combinada grave (SCID)³⁸ concluyen que la evidencia sobre la efectividad de los cribados evaluados por ellos son de baja calidad metodológica, aunque cumple con muchos de los requisitos para incluirse. Los informes de evaluación de las AETS son procesos largos y los artículos aportados ya no son la realidad actual cuando se publica la revisión (por ejemplo: en SCID las publicaciones aportadas abarcan del 2010 al 2016, el informe se publica en el 2018 por AETS).

A día de hoy, las distintas CC. AA. cumplen con el requisito mínimo de incluir en sus PCN las 7 enfermedades que

contiene la cartera común básica del SNS, excepto Galicia, que no criba la drepanocitosis, pero muchas de ellas, tal y como se impone por el conocimiento de la historia natural de las enfermedades y los avances terapéuticos, criban muchas más (tabla 4).

Conclusiones

Además de que la definición de un nivel mínimo de cuidados, definidos con base en los criterios científicos claros, sea algo deseable, la realidad es que los PCN probablemente no pueden ni deben ser totalmente uniformes, pues deben estar adaptados a los bagajes étnicos/genéticos, las costumbres, las características sociales, las capacidades médicas y el ambiente económico de cada país/región.

El número de publicaciones recientes sobre el tema demuestra una dinámica sin precedentes en la historia del cribado neonatal, que forzarán a una constante discusión y actualización de los programas y recomendaciones. A medida que van aumentando las publicaciones y la evidencia sobre futuras posibilidades, se profundiza la separación y la discusión sobre los conceptos de *newborn screening* (*el cribado neonatal*) y de *screening of newborns* (*el cribado de neonatos*), lo que ya se inició con el cribado por MS/MS. El *newborn screening* se apoya en una visión de cribado que supone una ventaja directa para el recién nacido, mientras que el *screening of newborns* va un poco más lejos, considerando ventajas no solo para los recién nacidos, sino también para las familias y para la sociedad. España no puede quedar al margen de esta realidad, los profesionales que trabajan en los distintos ámbitos del cribado neonatal, junto con las administraciones sanitarias implicadas, deben hacer un esfuerzo para actualizar los programas e incluir aquellas enfermedades en las que el avance del conocimiento de las mismas y las posibilidades terapéuticas mejoran la morbimortalidad de aquellos que las padecen.

Sin duda que en el futuro la gran discusión se establecerá en torno a los límites del cribado neonatal y de aquellos aspectos de nuestros recién nacidos que pretendamos conocer.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963;32:338–43.
2. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Ginebra: WHO; 1968.
3. 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.
4. Van der Hilst C, Derks T, Reijngoud D, Smit G, TenVergert E. Cost-effectiveness of neonatal screening for medium chain acyl-CoA

- dehydrogenase deficiency: the homogeneous population of The Netherlands. *J Pediatr*. 2007;151:115–20, 120.e1–3.
5. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:430–8.
 6. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35:603–11.
 7. McHugh DM, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. *Genet Med*. 2011;13:230–54.
 8. Chace DH. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem*. 2003;49:1797–817.
 9. ACMG. Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. *Genetic Med*. 2006;8.
 10. Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children - Recommended Uniform Screening Panel [consultado 10 Sep 2018]. Disponible en: <https://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/recommendedpanel/index.html>
 11. Newborn Screening in Canada Status Report - 2015 [consultado 10 Sep 2018]. Disponible en: <https://www.raredisorders.ca/content/uploads/Canada-NBS-status-updated-Sept.-3-2015.pdf>
 12. De Céspedes C, Saborio M, Trejos R, Abarca G, Sanchez A, Rojas L. Evolution and innovations of the National Neonatal and High Risk Screening Program in Costa Rica. *Rev Biol Trop*. 2004;52:451–66.
 13. Queiruga G, Queijo C, Lemes A, Machado M, Garlo P. Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal en Uruguay. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2011;9:72–7.
 14. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med*. 2003;348:2304–12.
 15. Yamaguchi S. Newborn screening in Japan: Restructuring for the new era. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37:13–5.
 16. Shawky RM. Newborn screening in Middle East and North Africa – Challenges and recommendations. *Hamdan Med J*. 2012;5:191–2.
 17. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol*. 2015;39:171–87.
 18. Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haege G, Rigter T, Weinreich SS, et al. 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;35:613–25.
 19. Ministère des solidarités et de la santé. Programme national de dépistage néonatal [consultado 10 Sep 2018]. Disponible en: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/DNN>
 20. Haute Autorité de Santé. Recommendations for the expansion of newborn screening for MCAD deficiency. June 2011 [consultado 12 Sep 2018]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/fs_depistage_neonatal-en-v2.pdf
 21. Grosej U, Tasek MZ, Smon A, Angelkova N, Anton D, Baric I, et al. Newborn screening in southeastern Europe. *Mol Genet Metab*. 2014;113:42–5.
 22. Ministero della Salute. Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*. Decreto 13 ottobre 2016 [consultado 11 Sep 2018]. Disponible en: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/11/15/16A08059/sg>
 23. Couce ML. Cincuenta años de cribado neonatal de enfermedades congénitas en España. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90:205–6.
 24. Couce ML, Castiñeras DE, Bóveda MD, Baña A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab*. 2011;104:470–5.
 25. Juan-Fita MJ, Egea-Mellado JM, González-Gallego I, Moya-Quiles MR, Fernández-Sánchez A. Cribado neonatal ampliado en la Región de Murcia. Experiencia de tres años. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:566–71.
 26. Resumen ejecutivo del Grupo de Expertos sobre Concreción de la Cartera Común de Servicios para Cribado Neonatal. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2013;15:e129.
 27. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Programas de Cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas. Madrid: MSCBS; 2017 [consultado 13 Sep 2018]. Disponible en: <http://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/cribadoNeonatal.htm>
 28. Cornel M, Rigter T, Weinreich S, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M, 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. *EU Tender*, 28/08/2011.
 29. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M, et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33 Suppl 3:S133–8.
 30. Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases-Report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:44.
 31. Karolinska University Hospital. Screening for life.2017 [consultado 10 Sep 2018]. Disponible en: <http://karolinska.se/en/karolinska-university-hospital/news/2015/10/screening-for-life/>
 32. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2018 [consultado 10 Sep 2018]. Disponible en: <https://www.rivm.nl/en/heelprick/clinical-picture>
 33. Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases - Report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:44.
 34. Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) [consultado 12 Sep 2018]. Disponible en: <http://aecne.es/>
 35. Società Italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale, 2017 [consultado 10 Sep 2018]. Disponible en: <http://www.simmesn.it/>
 36. National Health Service (NHS). UK Newborn Screening Programme Centre. Newborn blood spot test. 2017 [consultado 10 Sep 2018]. Disponible en: <http://newbornbloodspot.screening.nhs.uk/>
 37. Vallejo Torres L, Castilla Rodríguez I, Cuéllar Pompa L, Couce Pico ML, Pérez Cerdá C, Martín Hernández E, et al. Análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa. Servicio Canario de la Salud, Gobierno de Canarias; 2013.
 38. Cantero Muñoz P, Puñal Riobó J. Efectividad clínica del cribado neonatal para la detección precoz de la inmunodeficiencia combinada grave. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2018.