Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem.

Revisión sistemática.

Clinical effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry.

Systematic review.

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud
Ministerio de Sanidad y Consumo
Instituto de Salud Carlos III
AETS Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
avalia-t
Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem.

Revisión sistemática.

Clinical effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry.

Systematic review.

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y Fundación Escola Galega de Administración Sanitaria (FEGAS).

Para citar este informe:
Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t. Nº 2006/07.

REVISIÓN EXTERNA
La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia agradece a D. Manuel Posada de la Paz y a Dña. Concepción Martín Arribas, del Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER, Instituto de Salud Carlos III), su colaboración desinteresada en la revisión de este documento y en los comentarios aportados.

Edita: Ministerio de Sanidad y Consumo

Impresión: Tórculo Artes Gráficas, S.A.

ISBN: 978-84-95463-45-6

Dep. Legal: C 4133-2007

NIPO: 354-07-021-9

http://publicaciones.administracion.es

Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem.

Revisión sistemática.

Clinical effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry.

Systematic review.

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud
Ministerio de Sanidad y Consum
Instituto de Salud Carlos III
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
avalia-t
Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Índice

Abreviaturas 11

Resumen 13

Summary 17

I. Introducción 21

I.1. Errores congénitos del metabolismo. 21

I.2. Descripción de las principales patologías. 22

I.3. El cribado 29

I.3.1. Principios de la detección precoz 30

I.3.2. Condiciones que debe reunir un programa de cribado neonatal. 32

I.4. Tecnología/Intervención 35

I.5. Justificación del tema e hipótesis de trabajo 37

II. Objetivos 39

III. Métodos 41

III.1. Búsqueda bibliográfica 41

III.2. Criterios de selección de los estudios. 42

III.3. Análisis, extracción de datos y calidad de los estudios 43

IV. Resultados 45

IV.1. Resultado de la búsqueda. 45

IV.1.1. Revisiones sistemáticas recuperadas 46

IV.1.2. Estudios primarios. 57

IV.1.3. Otros documentos. 65

IV.2. Oferta de servicios de cribado neonatal en las diferentes comunidades autónomas españolas 69

V. Discusión 77

V.1. Aspectos metodológicos 77

V.1.1. Búsqueda sistemática de la bibliografía. 77

V.1.2. Diseño de los estudios primarios 77

V.2. Resultados 78

V.2.1. Incidencia de la enfermedad. 78

V.2.2. Sobre la técnica de MS/MS 79

V.2.1. Sobre el cribado neonatal con espectrometría de masas en tándem 82

V.3. Sobre la situación de los programas de cribado neonatal en España. .84

V.4. Aspectos éticos y legales del cribado neonatal 86
V.5. Registro de casos del cribado de enfermedades metabólicas en el periodo neonatal 91
V.6. Limitaciones de la presente revisión sistemática 92
VI. Conclusiones 95
VII. Recomendaciones 97
VIII. Glosario 99
IX. Bibliografía 101
X. Anexos 109
ANEXO 1. 109
ANEXO 2. 111
ANEXO 3. 114
ANEXO 4. 115
ANEXO 5. 117
ELABORACIÓN DE INFORMES TÉCNICOS Y OTRAS PUBLICACIONES 124

Índice de Tablas

Tabla 1. Errores congénitos del metabolismo y prueba de cribado utilizada .28
Tabla 2. Daños potenciales de la exposición a un programa de cribado 33
Tabla 3. ECM revisados por Pandor et al (1) 48
Tabla 4. Características de las revisiones sistemáticas recuperadas y de la técnica de MS/MS. 55
Tabla 5. Resultados, grupos intervenidos y conclusiones de los autores. . . .60
Tabla 6. Resultados de la técnica de MS/MS en los estudios primarios recuperados 64
Tabla 7. Principales patologías seleccionadas por el American College of Medical Genetics 69
Tabla 8. Enfermedades incluidas en los diferentes centros de detección precoz. 70
Tabla 9. Número de casos detecados e incidencia en España en el año 2005 72
Tabla 10. Casos detectados mediante MS/MS en el periodo 2000-2005. 75
Tabla 11. Casos detectados mediante otras técnicas diferentes al MS/MS. . .76

Índice de Figuras

Ilustración 1. Esquema general de un espectrómetro de masas en tándem . . .36
Ilustración 2. Diagrama de flujo de los artículos seleccionados. 45

Abreviaturas

3MCC: *(3-mhetylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency*) Deficiencia de la 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa

AA: Aminoácidos

ACMG: *American College of Medical Genetics*

ASA: *(Argininosuccinic acidemia)* Acidemia argininosuccínica

BIOT*: (Biotinidase deficiency*) Deficiencia de la biotinidasa

CAH: (*Congenital adrenal hyplerplasia*) Hiperplasia suprarrenal congénita

Cbl a, b: *(Methylmalonic acidemia A, B)* Acidemia metilmalónica

CCAA: Comunidades Autónomas

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

CIT: *(Citrullinemia)* Citrulinemia

CCOHTA: *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment*

CUD: *(Carnitine uptake defect)* Defecto de la captación de carnitina

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ECM: Error congénito del metabolismo

EE. UU: Estados Unidos de América

FAO: (*Fatty acid oxidation*) Oxidación de los ácidos grasos

FQ: Fibrosis quística

GAI: *(Glutaric acidemia type I)* Acidemia glutárica tipo I

GAII: *(Glutaric acidemia type II)* Acidemia glutárica tipo II

GALT: *(Classic galactosemia*) Galactosemia

Hb S/C disease: patología de la hemoglobina S

HB S/-Th: *(Thalassemia)* Talasemia

Hb SS: *(Sickle cell anemia*) Anemia falciforme

HC: Hipotiroidismo congénito

HCY: *(Homocystinuria)* Homocistinuria

HEAR: *(Hearing loss)* Hipoacusia

HFA: Hiperfenilalaninemias

HGM: *(3-hydroxy 3-methyl glutaric aciduria)* Aciduria 3-hidroxi 3-metil glutárica

HPLC: *(High performance liquid chromatography*) Cromatografía líquida de alta resolución.

IC: Intervalo de confianza

IVA: *(Isovaleric acidemia)* Acidemia isovalérica

LCHAD: (*Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase)*. Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga

LOPD: Ley Orgánica de Protección de datos

MCAD: (*Medium chain acyl-CoA dehydrogenase*) Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media

MCD: *(Multiple carboxylase deficiency)* Deficiencia de la carboxilasa múltiple sintetasa

MS/MS: (Mass Spectrometry) (Espectrometría de masas en tándem)

MSUD: (*Maple syrup urine disease*) Enfermedad de jarabe de arce

MUT: *(Methylmalonic acidemia*) Acidemia metilmalónica (deficiencia de la mutasa)

NSC: *National Screening Committee*

NTBC: 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanediona

OMS: Organización Mundial de la Salud

PKU: (*Phenilketonuria)* Fenilcetonuria

SCAD: *(Short chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase)* Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta

TFP: *(Trifunctional protein deficiency)* Deficiencia de la proteína trifuncional

TIR I: *(Tyrosinemia type I)* Tirosemina tipo I

VLCAD: (*Very long-Chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase)* Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

ßKT: *(ß-Ketothiolose deficiency)* Deficiencia beta-quetotiolasa

Resumen

Introducción: los errores congénitos del metabolismo (ECM) son patologías bioquímicas que si no son diagnosticadas ni tratadas pueden producir consecuencias clínicas graves, llegando incluso a la muerte. Aunque su incidencia es baja, su importancia colectiva es elevada, ocupando un lugar importante en la práctica pediátrica. La introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en el cribado neonatal permite la detección de múltiples patologías en una única determinación y con una muestra de pequeño volumen. No obstante, para muchas de ellas, la evidencia del beneficio de la detección y del tratamiento precoz es todavía escasa.

Objetivos: analizar el estado del conocimiento actual acerca de la eficacia y la efectividad del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem y comparar los servicios de cribado neonatal ofertados en las diferentes comunidades autónomas españolas (CCAA).

Métodos: revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos biomédicas (Medline, Embase, Cochrane Library Plus, NHS Centre for Reviews and Dissemination, HTA, DARE, entre otras). Una primera búsqueda bibliográfica recuperó seis revisiones sistemáticas, entre las que la del NHS R&D Health Technology Assessment Programme del año 2004 fue la que más se ajustó a nuestros objetivos, por lo que se acometió su actualización. En la segunda búsqueda, la selección de los artículos se realizó mediante criterios de inclusión y exclusión establecidos en relación con el diseño de los estudios, las características de los pacientes y las variables de resultado analizadas.

Resultados y discusión: la segunda búsqueda recuperó 305 estudios, de los que se seleccionaron 38 para su lectura a texto completo, incluyéndose finalmente nueve. Se observó una falta de calidad en muchos de los trabajos disponibles y heterogeneidad respecto a las variables de resultados y la población de estudio. Los valores de sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo (VPP) del MS/MS variaron dependiendo del ECM (sensibilidad entre 91,7% y 100%, especificidad entre el 99,3% y 99,9% y VPP desde 2,0% hasta 53%). En líneas generales, se observaron beneficios sobre la morbimortalidad con la introducción del cribado de la fenilcetonuria y de la deficiencia de MCAD (acil-CoA deshidrogenasa de cadena media), no estando del todo clara la evidencia en el caso de la acidemia glutárica tipo I y la tirosinemia tipo I. El conocimiento actual no apoya la inclusión del resto de ECM en los programas de cribado neonatal.

En España, existen 21 laboratorios para los diferentes programas de cribado neonatal de las comunidades autónomas. En todas ellas se realiza el cribado del hipotiroidismo congénito y de las hiperfenilalaninemias; en siete de la fibrosis quística; en cinco de la hiperplasia suprarrenal congénita; en cuatro de otras aminoacidopatías; en tres la anemia falciforme y otras hemoglobinopatías, y en una se realiza la detección precoz de galactosemia, deficiencia de biotinidasa y utilizándose la tecnología MS/MS para el cribado de trastornos de aminoácidos, ácidos orgánicos y oxidación de ácidos grasos.

Conclusiones y recomendaciones

- La calidad y heterogeneidad de los estudios existentes sobre la detección de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS hace difícil su comparación y que se puedan emitir conclusiones definitivas y categóricas sobre los diferentes aspectos evaluados.

- Teniendo en cuenta lo anterior, puede concluirse que el MS/MS dispone de potencial para la detección simultánea de un amplio rango de errores congénitos del metabolismo, siendo una técnica rápida y altamente sensible y específica en la detección del déficit de MCAD y de la fenilcetonuria, siendo éstos los mejores candidatos para ser incluidos en un programa de cribado ampliado mediante MS/MS. Existen dudas respecto de la acidemia glutárica tipo I y la tirosinemia tipo I y no existiendo pruebas que apoyen la inclusión del resto de errores congénitos.

- Sin embargo, la decisión de incluir una determinada patología en un programa de cribado neonatal debería basarse, además de en consideraciones tecnológicas, en la capacidad del cribado de alterar de forma favorable el pronóstico de la enfermedad tras su detección e intervención de forma precoz.

- Se necesitan estudios adicionales para establecer la sensibilidad y la especificidad de la espectrometría de masas en tándem en la detección de otros ECM, evaluando la efectividad a largo plazo de las estrategias de diagnóstico y tratamiento convencional y del impacto potencial del diagnóstico precoz mediante MS/MS.

- Se considera prioritaria la elaboración de una cartera de servicios en el ámbito de la detección precoz de los ECM, basada en la evaluación sistemática de su efectividad y eficiencia social, así como homogeneizar los diferentes aspectos de los programas de cribado existentes actualmente en España, definiendo criterios comunes respecto de las variables de resultado, los índices de control de calidad, el almacenamiento de muestras y la incorporación de nuevas patologías al cribado.

- Con vistas a facilitar un seguimiento activo y periódico de los pacientes con diagnóstico confirmado de ECM, se considera conveniente la implantación de un registro de casos que, con fines asistenciales, docentes e investigadores, aglutine toda la información respecto de la incidencia, evolución, supervivencia y otros aspectos relacionados con el cribado de enfermedades metabólicas en el periodo neonatal.

Summary

Introduction: inborn errors of metabolism (IEM) are biochemical disorders that, unless diagnosed or treated, may lead to serious clinical consequences and even death. Although their incidence is low, their collective importance is high, occupying an important place in pediatric practice. The introduction of tandem mass spectrometry (MS/MS) into neonatal screening enables multiple disorders to be detected in a single determination using a small blood sample. Nevertheless, in many cases, there is still limited evidence of the benefit of early detection and treatment.

Objectives: to analyze the state of current knowledge concerning the efficacy/effectiveness of neonatal screening of hereditary metabolic diseases, using tandem mass spectrometry; and to compare the neonatal screening services offered in Spain's various Autonomous Regions (ARs).

Methods: systematic review of literature, covering the main biomedical databases (*Medline, Embase, Cochrane Library Plus, NHS Centre for Reviews and Dissemination, Health Technology Assessment (HTA), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE),* among others). An initial bibliographic search led to retrieval of six systematic reviews: of these, the 2004 *NHS R&D Health Technology Assessment Programme* was the one best suited to our objectives, and was updated accordingly. In the second search, papers were selected using inclusion and exclusion criteria based on study design, patient characteristics, and outcome variables analyzed.

Results and Discussion: the second search retrieved 305 studies, 38 of which were selected for perusal of full text, with nine being finally included. Many of the studies available displayed a lack of quality, and heterogeneity was observable in outcome variables and study populations. MS/MS sensitivity, specificity and PPV values varied depending on the (IEM) (sensitivity 91.7%-100%; specificity 99.3%-99.9%; and PPV 2.0%-53%). In general, while the introduction of screening for phenylketonuria and medium chain acyl coenzyme A dehydrogenase (MCAD) deficiency yielded benefits in terms of morbidity-mortality, the evidence was not altogether clear in the case of glutaric acidemia type I and tyrosinemia type I. Current knowledge does not support the inclusion of the remaining IEM in neonatal screening programs.

In Spain, there are 21 laboratories serving the neonatal screening programs in place in the respective ARs. All Autonomous Regions undertake scree-

ning for congenital hypothyroidism and hyperphenylalaninemias, seven for cystic fibrosis, five for congenital adrenal hyperplasia, four for other amino acid disorders, three screen for sickle-cell anemia and other hemoglobinopathies, and one has implemented early detection of galactosemia, biotinidase deficiency, using MS/MS technology to screen for amino acid, organic acid and fatty acid oxidation disorders.

Conclusions and recommendations

- The quality and heterogeneity of existing studies on MS/MS-based detection of inborn errors of metabolism render comparison difficult and prevent definitive and categorical conclusions being reached on the different aspects assessed.

- Taking the above into account, it can be concluded that MS/MS has a potential for the simultaneous detection of a wide range of inborn errors of metabolism, and that it is both a rapid and a highly sensitive and specific technology for detection of MCAD deficiency and phenylketonuria, with these being the best candidates for inclusion in a MS/MS-expanded screening program. Doubts exist as to glutaric acidemia type I and tyrosinemia type I, and there is no evidence that would support the inclusion of the remaining inborn errors.

- Aside from technological considerations, however, any decision to include a given disorder in a neonatal screening program must be based on screening's ability to bring about a favorable alteration in prognosis following early disease detection and intervention.

- Additional studies are called for to ascertain the sensitivity and specificity of tandem mass spectrometry in the detection of other IEM, by assessing the long-term effectiveness of diagnostic strategies and conventional treatment, and the potential impact of early diagnosis using MS/MS.

- As a priority, it is necessary to draw a portfolio of services within the context of early detection of inborn errors of metabolism, based on systematic assessment of their effectiveness and social efficiency; and, that different aspects of the screening programs currently existing in Spain must be standardized, by defining common criteria with respect to outcome variables, quality control indices, specimen storage, and incorporation of new disorders into screening.

- It is considered advisable to establish a case registry to enable active and regular follow-up of patients with confirmed diagnosis of inborn errors of metabolism, which, for health-care, teaching and research purposes, would then pool all information on incidence, trends, survival and other aspects linked to neonatal screening of metabolic diseases.

I. Introducción

I.1. Errores congénitos del metabolismo

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) o enfermedades metabólicas hereditarias, son patologías bioquímicas que en la mayoría de los casos afectan al metabolismo de los aminoácidos, de los ácidos grasos o de los ácidos orgánicos (1). Estas enfermedades, si no son diagnosticadas ni tratadas, pueden producir consecuencias clínicas graves, como distintos grados de retraso mental, incapacidad física o daño neurológico, pudiendo llegar incluso a ser mortales. En general, estas patologías se producen por la ausencia de una enzima funcional, de un transportador de membrana o de proteínas que bloquean la correspondiente ruta metabólica (1, 2), por lo que puede existir una acumulación de metabolitos antes del bloqueo metabólico y/o una deficiencia del producto final de la ruta metabólica. Ambas situaciones podrían ser la base de una intervención terapéutica, bien mediante la restricción del suministro de los precursores, bien aportando los productos que faltan, o mediante ambos mecanismos. Existiría, por tanto la posibilidad de un tratamiento bioquímico, aunque el éxito del mismo podría ser muy variable, con la existencia incluso de enfermedades para las cuales un tratamiento efectivo fuese muy complicado, como en el caso de anomalías hereditarias de proteínas estructurales.

Aunque la incidencia de cada una de las diferentes enfermedades metabólicas hereditarias es baja, su importancia colectiva es elevada desde el punto de vista de Salud Pública, y ocupan un lugar importante en la práctica pediátrica debido:

- al elevado número de enfermedades que ya se han identificado y que siguen identificándose;
- a la mejora general de los servicios de diagnóstico en pacientes asintomáticos, lo que da lugar a una mayor proporción de individuos identificados en un estado precoz de la enfermedad;
- a las considerables mejoras en la efectividad del tratamiento para muchas patologías en las últimas décadas, que han mejorado la supervivencia y la calidad de vida;
- a los avances en la detección de individuos portadores (3).

La mayoría de ECM se heredan de forma autosómica recesiva, como la fenilcetonuria, mientras que otros se asocian al cromosoma X. El tratamiento es, en muchos casos, de tipo nutricional, basado en dietas con algún tipo de restricción. Así pueden evitarse ciertas alteraciones bioquímicas, como la hiperamoniemia en pacientes con alteraciones en el ciclo de la urea, la acidosis metabólica grave en pacientes con alteraciones de los ácidos orgánicos o la hipoglicemia hipocetótica, la cardiomiopatía o la rabdomiolisis en pacientes con alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos. Sin embargo, si estas alteraciones no son tratadas, pueden dar lugar a daños cerebrales y de otros órganos, pudiendo llegar incluso a producir la muerte (4).

I.2. Descripción de las principales patologías

- **Fenilcetonuria (PKU)**

  Se origina por la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa hepática, que transforma la fenilalanina en tirosina, por lo que la esta primera se acumula en la sangre y los tejidos y da lugar a una excesiva producción de ácidos fenilpirúvicos, fenilacéticos y fenilácticos, con elevadas concentraciones de los mismos en la orina. La enfermedad se caracteriza por una hiperfenilalanemia y, si no se trata, conlleva retraso mental grave, crisis epilépticas y otras alteraciones neurológicas. El tratamiento temprano mediante una dieta restrictiva en fenilalanina previene el daño cognitivo, que es progresivo e irreversible. Existen diferentes variantes de PKU, entre las que se incluyen la hiperfenilalaninemia leve o moderada, que puede requerir o no tratamiento dietético y formas variantes del cofactor de la biopterina que requieren tratamiento con tetrahidrobiopterina. La forma clásica de fenilcetonuria es una de las variantes más graves de la enfermedad, ya que origina una deficiencia completa de la fenilalanina hidrolasa (1). La incidencia de la enfermedad depende del área geográfica, y se sitúa en 7,93 casos/100.000 recién nacidos en niños caucásicos, en 11/100.000 en el Reino Unido (1) y en 3,9-7,5/100.000 en diferentes regiones de Canadá (5).

- **Tirosinemia tipo I (TIR I)**

  Es el resultado de una deficiencia de la fumarilacetoacetasa, que da lugar a una acumulación de fumarilacetoacetato y de su metabolito precursor y de la inhibición de otros sistemas enzimáticos. La forma aguda de la enfermedad se caracteriza por ictericia y enfermedad hepática progresiva que, en ocasiones, conduce a la muerte por insuficiencia hepática en el

primer año de vida. La forma crónica es similar, pero con características más leves de enfermedad hepática crónica y disfunción tubular renal con raquitismo hipofosfatémico. El tratamiento se basa en una dieta baja en tirosina, fenilalanina y metionina y el empleo de 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanediona (NTBC), que ha mostrado ser efectivo si se utiliza en las etapas tempranas de la enfermedad. El trasplante hepático se ha realizado como un esfuerzo para prevenir el hepatoma, pero no es efectivo para tratar la alteración metabólica. La incidencia de esta patología es de 1-5 casos/100.000 nacimientos en el Reino Unido (1) y de 0,7-146,7/100.000 en Canadá (5).

- **Homocistinuria (HCY)**

Consiste en la deficiencia de la cistationina ß-sintetasa, lo que conlleva la acumulación y excreción por la orina de homocisteína, homocistina, cisteína-homocisteína disulfida y otros aminoácidos que contienen sulfuro. Los pacientes parecen normales al nacimiento pero progresivamente desarrollan diferentes alteraciones clínicas y patológicas esqueléticas, oculares, vasculares y del sistema nervioso central, que pueden ser irreversibles (1). El tratamiento prolongado con vitaminas del grupo B y la restricción dietética de metionina podría prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad, aunque su efectividad es dudosa y la respuesta ante el mismo varía en función de la gravedad de la lesión bioquímica y de la edad de su comienzo (2). La incidencia se sitúa en 0,1-1,7 casos/100.000 recién nacidos (1).

- **Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce**

Se conoce también como MSUD (*maple syrup urine disease*) o leucinosis y es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina e isoleucina) producido por una deficiencia en la decarboxilación oxidativa de los cetoácidos correspondientes a estos tres aminoácidos, lo que produce su eliminación por la orina y el característico olor a miel de jarabe de arce. Existen cuatro variantes principales: la forma clásica o grave se caracteriza por un cuadro de encefalopatía de comienzo neonatal, con rechazo de la alimentación y somnolencia que progresa rápidamente al coma y a la muerte si no se realiza un diagnóstico precoz y se inicia de inmediato el tratamiento adecuado. La forma intermitente es más leve y los pacientes afectados pueden estar sanos durante su primera infancia e incluso hasta antes de la adolescencia. Durante los periodos de crisis se encuentran niveles aumentados de aminoácidos ramificados, y se puede observar ataxia,

letargia, convulsiones e incluso coma. Sin embargo, en los periodos intercríticos, el cuadro clínico-bioquímico es absolutamente normal. La forma intermedia se caracteriza por un cuadro clínico menos severo que la forma clásica, en la que los afectados presentan retraso de crecimiento y retardo mental en ausencia de tratamiento, con una actividad enzimática residual del 30-40%. La forma que responde a la tiamina es rara, presentándose con un cuadro clínico similar a la forma intermedia y se caracteriza por responder a la tiamina, con desaparición total de la hiperaminoacidemia. Respecto al tratamiento, una opción es la restricción de proteínas de la dieta y, más específicamente, de los aminoácidos de cadena ramificada, con una efectividad dependiente de la precocidad con que se implemente el mismo. Su incidencia es aproximadamente de 0,5 casos/100.000 recién nacidos (1).

- **Alteraciones del ciclo de la urea**

El ciclo de la urea es una ruta metabólica por la que se realiza la detoxificación del amonio. En él intervienen cinco reacciones, y pueden existir defectos en cada una de ellas: 1) deficiencia de la carbamoilfosfato sintetasa, 2) deficiencia de ornitina transcarbamilasa, 3) deficiencia de arginosuccínico sintetasa (citrulinemia), 4) deficiencia de arginosuccinasa (aciduria argininosuccínica) y 5) deficiencia de arginasa (argininemia). La interrupción del ciclo de la urea conlleva la acumulación del ión amonio, que es altamente tóxico, por lo que la mayoría de estas alteraciones comparten una presentación clínica similar. La forma grave se ha observado en niños con gestación completa que presentan efectos de hiperamoniemia en los primeros días de vida, con anorexia, letargia, vómitos, hipotonía, espasmos, convulsiones, e incluso la posibilidad de llegar al coma. Pueden presentarse también hemorragias pulmonares y gástricas con riesgo elevado de fallecimiento. En lo que respecta al tratamiento, existe una alta incertidumbre sobre su efectividad, aunque la restricción a largo plazo de proteínas en la dieta y la administración oral de sodio fenilbutirato en algunas alteraciones del ciclo de la urea, como la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa y la citrulinemia, ha producido mejorías clínicas y de la tasa de supervivencia. Para otras patologías, como la aciduria arginosucínica, la deficiencia de arginasa y la hiperornitinemia, no existe información de tratamientos efectivos. La incidencia de estas enfermedades es de 2,5 casos/100.000 nacimientos (1).

- **Acidemias metilmalónicas, propiónicas e isovaléricas**

Las acidemias orgánicas son un grupo de ECM que provoca un aumento de los ácidos orgánicos en los líquidos biológicos, siendo las más frecuentes, la acidemia propiónica, la metilmalónica y la isovalérica. La acidemia propiónica se relaciona con una deficiencia de la propionil-CoA carboxilasa, lo que genera una acumulación de ácido propiónico y un amplio rango de metabolitos anormales que puede dar lugar a cetosis, hiperamoniemia e inhibición del catabolismo de la glicina. Los pacientes con esta alteración presentan, de forma temprana, cetoacidosis grave, hipotonía, arreflexia, vómitos, trastornos respiratorios, letargia y coma. La forma aguda de la enfermedad puede presentarse tras la ingesta inicial de proteínas, mientras que las formas crónicas se caracterizan por episodios recurrentes de cetosis, hiperamoniemia e hiperglicinemia, provocados frecuentemente por infecciones. La acidemia metilmalónica, por su parte, puede dar lugar también a cetosis e hiperamoniemia, y se presenta durante el primer mes de vida, con hipotonía y cetoacidosis que puede llevar al coma y a la muerte si no es tratada. Por último, la acidemia isovalérica está causada por una deficiencia de la enzima isovaleril-CoA deshidrogenasa y su clínica se asocia con episodios de acidosis, vómitos y ataxia, pudiendo progresar al coma. En muchos casos, la patología se presenta en las primeras semanas de vida con cetosis grave y síntomas neurológicos que pueden complicarse con sepsis grave y leucopenia, que causan la muerte en la mitad de los casos. El manejo de estas enfermedades a largo plazo conlleva la restricción de proteínas en la dieta, pudiendo combinarse con suplementos de aminoácidos, especialmente en las formas severas de las acidemias metilmalónica y propiónica. Otros regímenes incluyen la terapia con cobalamina, la eliminación de sustratos y el trasplante hepático (3). La incidencia de esta enfermedad se estima en 3 casos/100.000 recién nacidos (2).

- **Otras acidemias orgánicas**

Dentro de este apartado se contemplan dos raras patologías que pueden detectarse en los recién nacidos mediante el análisis sanguíneo de la acilcarnitina con MS/MS. Tanto la deficiencia de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa como el de la 3-metilcronotonil-CoA carboxilasa afectan al metabolismo de la leucina, y se caracterizan por la presencia de letargia, hipotonía, vómitos, acidosis metabólica, hipoglicemia y hepatomegalia con hiperamoniemia. La deficiencia de la metilcrotonil-CoA carboxilasa es de carácter menos grave y suele presentarse en el segundo o tercer año de vida con una clínica similar al síndrome de

Reye. Respecto al tratamiento de estos defectos, existe la controversia sobre si su aplicación antes de que se presente la enfermedad produce mejores resultados (2). La incidencia de estas deficiencias enzimáticas es de 1/100.000 nacimientos (3).

- **Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)**

La deficiencia de MCAD (*medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency*) es la enfermedad metabólica más frecuente dentro del grupo de los trastornos de la beta oxidación de los ácidos grasos, y su causa ha sido identificada en la mutación (A985G) en el brazo corto del cromosoma 1. Su forma aguda produce hiperamoniemia, hipoglicemia, encefalopatía y hepatomegalia, mientras que en otras ocasiones sólo presenta episodios aislados de hipoglicemia y debilidad muscular. Esto está relacionado con el grado de deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, cuyo bloqueo parcial sólo se pone de manifiesto cuando la demanda de la oxidación de los ácidos grasos es particularmente elevada, como ocurre, por ejemplo, en periodos de ayuno. La forma aguda de esta patología presenta una alta morbimortalidad, si bien su diagnóstico precoz y el manejo actual hacen que los resultados mejoren, siendo rara la mortalidad. Los individuos afectados pueden mantenerse bien con una dieta controlada y suplementos de L-carnitinina, que previene la aparición de deficiencias neurológicas y la muerte precoz (2). La incidencia oscila entre 4-9,9 casos/100.000 nacimientos, y es más común en el noroeste de Europa (1).

- **Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)**

La deficiencia de LCHAD (*long chain hydroxiacyl-deshidrogenase*) se debe a una deficiencia de la enzima 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, necesaria para la degradación de los ácidos grasos. Esta enzima interviene en tres de los pasos de la oxidación mitocondrial y existen diferentes manifestaciones clínicas, en función de los pasos que se afecten, si bien comparten un patrón general. Dejando a un lado la deficiencia de la palmitoitransferasa carnitina de tipo II, que causa defectos congénitos y es letal, la sintomatología de estas patologías es similar a la MCAD, aunque con una gravedad mayor y una aparición más precoz. El tratamiento consiste en la prescripción de una dieta rica en carbohidratos, con la restricción de las grasas de cadena larga y su sustitución por triglicéridos de cadena media (3). La incidencia es de aproximadamente 3 casos/100.000 nacimientos (1).

- **Deficiencia de la glutaril-CoA deshidrogenasa**

También conocida como acidemia glutárica de tipo I, produce inhibición de la ruta catabólica de la lisina y del triptófano, lo que conlleva una acumulación de ácido glutárico en los tejidos y los fluidos corporales. Los pacientes pueden desarrollarse normalmente hasta los dos años de edad, y presentar posteriormente discinesia y distonía progresivas, con movimientos coreoatetósicos. Se suceden episodios de vómitos, cetosis, convulsiones y coma, junto con hepatomegalia, hiperamoniemia y elevación de las transaminasas, que recuerdan el síndrome de Reye y pueden aparecer bruscamente después de una pequeña infección. Esta patología se asocia con una elevada morbimortalidad y está poco definido su manejo, si bien en, algunos casos, la terapia con dieta pobre en proteínas y tratamiento farmacológico consigue una notable mejoría clínica. La incidencia se estima en 2 casos/100.000 recién nacidos (3).

- **Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa múltiple**

También denominada aciduria glutárica Tipo II o MADD (*multiple acyl-CoA-dehydrogenase deficiency*), es un grupo de patologías causadas por un trastorno en la deshidrogenación de diferentes esteres de acil-CoA. Son muy raras y presentan un amplio espectro clínico, cuyo efecto más grave es la presencia de múltiples anomalías congénitas que pueden llevar a la muerte en el periodo neonatal. Por su parte, las formas menos graves se identifican habitualmente en las primeras semanas de vida, en las que se presenta una gran descompensación metabólica y acidosis (1). Hasta el momento, los resultados del tratamiento son pobres. Su incidencia se sitúa en 2 casos/100.000 nacimientos (2). En la siguiente tabla se resumen los ECM considerados por el American College of Medical Genetics (ACMG) (6), así como la principal prueba de cribado para su detección.

Tabla 1. Errores congénitos del metabolismo y prueba de cribado utilizada

Patología	Error congénito del metabolismo	Prueba de cribado
Alteración de los carbohidratos	Galactosemia clásica	No MS/MS
	Deficiencia de la galactoquinasa	No MS/MS
	Deficiencia de la galactosa epimerasa	No MS/MS
	Trastorno congénito de la glicosilación tipo Ib	No test
	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	No test
	Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X	No test
Alteración de los aminoácidos	Argininemia	MS/MS
	Acidemia argininosuccínica	MS/MS
	Defectos de la biosíntesis del cofactor biopterina	MS/MS
	Defectos de la regeneración del cofactor biopterina	MS/MS
	Insuficiencia de la carbamilfosfato sintetasa	No específico ni sensible
	Citrulinemia	MS/MS
	Citrulinemia tipo II	MS/MS
	Defectos de la homocistinuria cistatione ß-sintasa	MS/MS
	Hipermetioninemia	MS/MS
	Jarabe de arce	MS/MS
	Deficiencia de la ornitina transcarbamilasa	No específico ni sensible
	Fenilcetonuria	MS/MS
	Tirosinemia tipo I	MS/MS
	Tirosinemia tipo II	MS/MS
	Tirosinemia tipo III	MS/MS
Deficiencia de la oxidación de los ácidos grasos	Carnitina: deficiencia de la acil-carnitina translocasa	MS/MS
	Deficiencia de la carnitina palmitoitransferasa I	MS/MS
	Deficiencia de la carnitina palmitoitransferasa II	MS/MS
	Deficiencia de la captación de carnitina	MS/MS
	Deficiencia de la dienoil-CoA reductasa	MS/MS
	Acidemia glutárica tipo II	MS/MS
	Deficiencia de del 3-OH acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	MS/MS
	Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	MS/MS
	Deficiencia de del 3-OH acil-CoA deshidrogenasa de cadena media/corta	MS/MS
	Deficiencia de la quetoacil-CoA tiolasa de cadena media	MS/MS
	Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta	MS/MS
	Deficiencia de la proteína trifuncional	MS/MS
	Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	MS/MS

Tabla 1. Errores congénitos del metabolismo y prueba de cribado utilizada		
Patología	**Error congénito del metabolismo**	**Prueba de cribado**
Acidurias orgánicas	Deficiencia de la 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa	MS/MS
	Aciduria 2-metil-3-hidroxibutírica	MS/MS
	Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica	MS/MS
	Aciduria 3-metilglucacónica (deficiencia hidratasa tipo I)	MS/MS
	3-metilcrotonilglicenuria	MS/MS
	Deficiencia beta-cetotiolasa	MS/MS
	Aciduria glutárica tipo I	MS/MS
	Deficiencia de la isobutiril-CoA deshidrogenasa	MS/MS
	Acidemia Isovalérica	MS/MS
	Acidemia malónica	MS/MS
	Acidemia metilmalónica (tres tipos)	MS/MS
	Deficiencia de la holocarboxilasa sintetasa	MS/MS
	Acidemia propionica	MS/MS
Alteración del metabolismo de la creatinina	Deficiencia de la guanidinoacetato metiltransferasa	No test
	Arginina: deficiencia de la glicina amidinotransferasa	No test
	Anomalía del transportador de creatina	No test
Alteración del almacenaje lisosomial	Enfermedad de Fabry	No test
	Enfermedad de Krabble	No test
	Enfermedad de Hurler, Scheie, Hurler-Scheie	No test
	Enfermedad de Pompe	No test
Otras	Deficiencia de biotinidasa	Desigualmente mediante MS/MS

I.3. El cribado

La medicina clínica preventiva actúa fundamentalmente en dos niveles: la prevención primaria y la secundaria. La primaria tiene por objeto disminuir la probabilidad de que aparezcan afecciones y enfermedades, es decir, pretende reducir la incidencia de éstas. Para esto debe actuar en el periodo prepatogénico de la evolución natural de la enfermedad, antes de su comienzo biológico. Una vez que la enfermedad ya está presente, se debe pasar al siguiente nivel de prevención, la secundaria, con la que se pretende interrumpir la progresión de la enfermedad existente mediante un tratamiento precoz en la etapa presintomática, lo que puede en algunos casos mejorar el pronóstico de la afección (7, 8).

El instrumento utilizado por la medicina clínica en la prevención secundaria es el cribado, que se puede definir como la aplicación de procedimientos de selección a personas "sanas", con el objeto de identificar, en la fase de latencia, a aquellas que pudieran llegar a padecer una determinada enfermedad o que presenten un mayor riesgo de padecerla. Por lo tanto, se trata de diferenciar a los individuos que puedan estar enfermos o en riesgo de estarlo de los que no lo están. Hay que destacar que un cribado no es una prueba diagnóstica definitiva y que los individuos que han dado positivo deberán someterse a pruebas diagnósticas que confirmen la enfermedad, para, en su caso, recibir el tratamiento adecuado (9).

I.3.1. Principios de la detección precoz

Los criterios clásicos que debe reunir una enfermedad para que pueda ser incluida en un programa de cribado fueron desarrollados por Wilson y Jungner en 1968 (10). Estos principios siguen aceptándose en la actualidad, si bien, en el año 2003, el Comité Nacional de Cribado del Reino Unido estableció unos nuevos criterios de evaluación de la viabilidad, la efectividad y la idoneidad de los programas de cribado (11). Aunque están basados en los establecidos por Wilson y Jungner, estos criterios fueron desarrollados teniendo en cuenta trabajos internacionales, especialmente de Canadá y EE.UU e idealmente deberían cumplirse antes de la implantación del programa de cribado:

La enfermedad

- Deberá ser un problema importante de salud.
- La epidemiología y la historia natural de la enfermedad deben ser suficientemente conocidas (desde su periodo de latencia hasta que ésta se declara), y debe existir un factor de riesgo detectable (en este caso, una deficiencia enzimática), un marcador de la enfermedad, un periodo latente o un estadio sintomático precoz.
- Dentro de lo posible, todas las intervenciones coste-efectivas de prevención primaria deberían haberse implementado.
- Si, como resultado del cribado, se identifica a los portadores de una mutación, la evolución de estos pacientes deberá ser conocida, incluyendo las implicaciones psicológicas.

La prueba o test

- Deberá existir una prueba que sea sencilla, segura y válida.
- La distribución de los valores de la prueba o test en la población diana deberán ser conocidos, debiendo estar establecido un nivel o punto de corte apropiado.
- La prueba deberá ser aceptable para la población.
- Deberá existir una política consensuada sobre el procedimiento diagnóstico de los individuos con un resultado positivo y sobre las opciones disponibles para éstos.

El tratamiento

- Deberá existir un tratamiento o intervención efectiva para los pacientes identificados mediante la detección precoz, con evidencia de que el tratamiento prematuro conlleve mejores resultados que su aplicación posterior.
- Deberá establecerse una política consensuada, basada en el conocimiento científico, sobre el tratamiento apropiado y a qué individuos debe ofertarse.
- El programa de cribado deberá tener la infraestructura necesaria para llevar a cabo el diagnóstico definitivo y el tratamiento de la enfermedad.

El programa de cribado

- Deberá existir suficiente evidencia de la eficacia del programa de cribado en la reducción de la mortalidad o la morbilidad, procedente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados bien diseñados.
- Deberá existir evidencia de que la totalidad del programa de cribado es aceptable clínica, social y éticamente, tanto para los profesionales como para la población general.
- El beneficio del programa de cribado deberá tener más peso que los daños físicos y psíquicos causados por la prueba, los procedimientos diagnósticos o el tratamiento.

- El coste del programa de cribado deberá estar económicamente equilibrado en relación con el gasto total del Sistema de Salud.

- Deberá existir un protocolo para dirigir y supervisar el programa de cribado con unos criterios que aseguren la calidad del mismo.

- El personal y las instalaciones adecuadas para la realización de la prueba de cribado, el diagnóstico y el tratamiento deberán estar disponibles antes de la puesta en marcha del programa de cribado.

- Deberán tenerse en cuenta todas las opciones de la enfermedad para asegurar que el programa no se salga del presupuesto.

- Todos los participantes potenciales deberán tener disponible la información relativa a las consecuencias del cribado, la investigación y el tratamiento, de forma que le ayude a la hora de firmar el consentimiento informado.

- Deberá preverse la posible presión pública para ampliar los criterios de elegibilidad, de reducción de los intervalos de cribado y de incremento de la sensibilidad de las pruebas. Las decisiones sobre estos parámetros deberán justificarse científicamente ante la población general.

I.3.2. Condiciones que debe reunir un programa de cribado neonatal

Aún en el caso de que una enfermedad cumpla los requisitos que permita incluirla en un programa de cribado, y aún disponiendo de pruebas diagnósticas apropiadas, no es posible asegurar que dicho programa sea recomendable necesariamente. Para ello, hay que tener en cuenta que incluya todas las etapas, desde la identificación de la población en situación de riesgo hasta el diagnóstico de la enfermedad, o de sus pródromos en algunas personas, y el posterior tratamiento de éstas. Será necesario, pues, tener un plan perfectamente diseñado tanto para el diagnóstico como para el seguimiento y el tratamiento de aquellas personas con una prueba positiva. Por todo ello, antes de decidir la implantación de un programa de cribado en la población general, habrá que evaluar su eficacia, su factibilidad y coste-efectividad.

Cualquier programa de cribado deberá asegurar que el beneficio en la población a la que se dirige sea superior a los daños que pudiera ocasionar (8), ya que hay que tener en cuenta que la mayoría de las personas

que acuden al mismo están sanas y sólo una pequeña proporción de ellas se benefician, mientras que otras sufren las consecuencias de un diagnóstico equivocado (12). De ahí que en los programas de cribado deba existir una evidencia firme de que el diagnóstico precoz y el tratamiento posterior proporcionarán mayores beneficios que posibles daños (13).

Tabla 2. Daños potenciales de la exposición a un programa de cribado

- En el transcurso de un programa de cribado se seleccionan individuos asintomáticos a los que se les ofrece una intervención que es incapaz de asegurar con una certeza del 100% la presencia o ausencia de una determinada enfermedad.
- Todos los participantes están potencialmente expuestos a sufrir ansiedad durante el proceso.
- Los individuos cuyo test resultó positivo son requeridos para someterse a una prueba diagnóstica que puede ser fuente de algún tipo de riesgo y no asegurar una mejora posterior en la calidad de vida, en el caso de que sea un falso positivo.

El cribado neonatal es un caso especial en todos los aspectos, ya que sus participantes no son conscientes de que están siendo sometidos a este procedimiento y, por tanto, no acuden libremente al mismo, ni dan su consentimiento informado, ni sufren la angustia o el estrés que puede generar la incertidumbre ante la posibilidad de padecer una determinada enfermedad. En este caso, son los padres del recién nacido los que toman la decisión de que sus hijos se sometan a una determinada prueba de cribado, corriendo el riesgo de sufrir los potenciales daños inherentes a este proceso, como la ansiedad de poder tener un hijo con la enfermedad, en el caso de un resultado falso positivo. Tampoco deben olvidarse la estigmatización y otros posibles daños a los que pueden tener que enfrentarse los pacientes por la administración de un tratamiento que pueden sufrir los pacientes. Por otra parte, en el caso de que el niño no padezca la enfermedad pero sí sea portador de una mutación, puede que aparezca el estrés en los miembros de la familia, por lo que deberá proporcionarse tanto el consejo genético como el psicológico a todas las personas implicadas.

En el año 2006, se publicó un informe realizado por el American College of Medical Genetics (ACMG) (6) en el que, tras realizar un análisis de la literatura científica sobre la efectividad del cribado neonatal y recopilar opiniones de expertos, establecieron una serie de principios y recomendaciones para su desarrollo:

- El cribado neonatal universal es una responsabilidad esencial de los Servicios de Salud Pública para la mejora de los resultados de salud de los niños afectados.

- La política debería estar dirigida, en primer lugar, hacia el interés del recién nacido afectado y, de forma secundaria, hacia los intereses de

los niños no afectados, los familiares, los profesionales de la salud y la población en general.

- El cribado neonatal es mucho más que la realización de una prueba de cribado en sí. Es un sistema coordinado y exhaustivo, que conlleva una serie de aspectos como la educación, el propio cribado, el diagnóstico, el tratamiento y el manejo del paciente, su seguimiento a largo plazo, así como la evaluación del programa.

- Debe existir una estrecha relación entre los diferentes componentes del cribado (Atención Primaria, Especializada, laboratorios de determinación, etc.) para asegurar la confirmación de la prueba de cribado y el seguimiento y el cuidado apropiados de los recién nacidos identificados.

- Las recomendaciones sobre la idoneidad de unas patologías determinadas para la aplicación del cribado neonatal deberían basarse en la evaluación de la evidencia científica y en la opinión de expertos.

- Para que una enfermedad sea considerada de cara a su inclusión en un nuevo programa de cribado neonatal, debería cumplir los siguientes criterios:

    - Deberá ser identificada en un periodo de tiempo en el que no se detecta ordinariamente de forma clínica y antes de que se produzca un daño irreversible.

    - Debe disponerse de un test de cribado con una sensibilidad y una especificidad adecuadas.

    - Deben existir beneficios demostrados de la detección precoz, de la intervención y del tratamiento.

- El programa de cribado debería comunicar otros resultados de importancia clínica.

- Es necesario centralizar los datos para evaluar longitudinalmente los programas específicos de cribado.

- El control de calidad debería aplicarse a todos los programas de cribado.

- El programa tendría que presentar políticas que aseguren el almacenamiento y el uso apropiados de las muestras.

- La concienciación pública, junto con la experiencia de los profesionales y la educación de las familias, son responsabilidades que deben formar parte de un programa de cribado neonatal completo.

I.4. Tecnología/Intervención

El cribado para las enfermedades metabólicas hereditarias en los recién nacidos comenzó a principios de los años 50 del pasado siglo, cuando se observó que el tratamiento temprano prevenía el deterioro cognitivo en la fenilcetonuria (14). Sin embargo, a lo largo de las últimas décadas se han producido cambios importantes en este terreno. El primero fue un mayor conocimiento acerca de las causas y de los posibles tratamientos de muchas enfermedades genéticas; el segundo, la rápida expansión de diferentes tecnologías con posibilidad de ser utilizadas en el cribado, y el tercero, la proliferación de estrategias para incrementar el valor predictivo positivo (VPP) de la prueba (6).

La introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en el cribado neonatal ha mejorado la detección de los perfiles metabólicos utilizando una única determinación y con una muestra de pequeño volumen. De esta manera, hoy en día puede detectarse un elevado número de ECM, lo que permite la ampliación de los programas de cribado neonatal a una lista de más de 30 de estas patologías que afectan a los ciclos de la urea, los aminoácidos, los ácidos orgánicos y la ß-oxidación de los ácidos grasos (15). No obstante, para muchos de ellos, la evidencia del beneficio de la detección y el tratamiento precoz es todavía escasa (14), además de que no hay que olvidar que la detección de múltiples patologías conlleva un incremento de resultados falsos positivos y la posible mala interpretación de las formas leves de la enfermedad como si fueran graves y la consiguiente administración del tratamiento correspondiente. Un ejemplo de esto es el caso de la hiperfenilalanemia leve, que actualmente está considerada como benigna pero se comenzó a cribar pensando que presentaba un riesgo potencial de retraso mental.

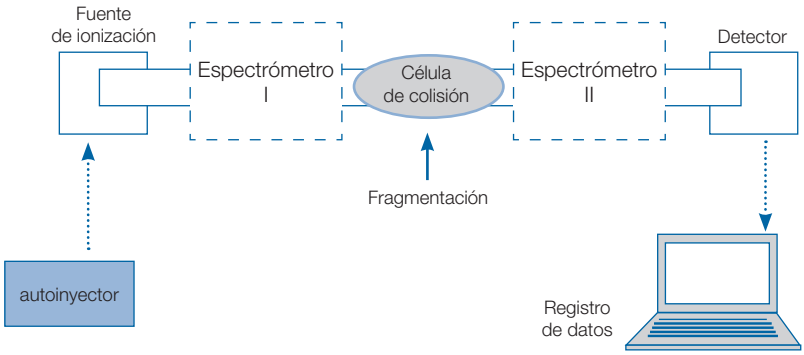
De forma genérica, la espectrometría de masas en tándem puede definirse como una técnica del ámbito de la química analítica que se utiliza para identificar compuestos desconocidos, cuantificar sustancias conocidas y clarificar las estructuras y propiedades físicas de los iones (16). El espectrómetro de masas separa y cuantifica iones basándose en la razón masa molecular/carga, mide los pesos electrónicamente y presenta los resultados en forma de espectro, que es un gráfico en el que aparece cada molécula de forma específica según su peso y su concentración. Esta técnica es atractiva de-

bido a su sensibilidad para detectar especies iónicas de baja concentración, su capacidad para cuantificar resultados en relación a estándares internos, su alto rendimiento y precisión y la posibilidad de medir simultáneamente múltiples especies iónicas.

El MS/MS es una tecnología de aplicación actual en el cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo, y ha demostrado ser una herramienta adecuada para la detección de la fenilcetonuria y otros ECM, con el potencial de poder cribar simultáneamente un elevado número de enfermedades metabólicas. Su utilización en bioquímica se remonta a los años 80 del pasado siglo para el análisis del perfil metabólico de los ácidos carboxílicos urinarios. La tecnología se adaptó para el análisis de la carnitina y se extendió posteriormente al de aminoácidos y acilcarnitinas. La técnica analítica ha mejorado considerablemente y el análisis neonatal a partir de muestras de sangre seca (5) se ha convertido en una de las principales aplicaciones en el contexto médico.

La técnica se basa en la utilización de dos espectrómetros de masa conectados en serie mediante una cámara (célula de colisión) que rompe las moléculas en sus estructuras constituyentes. El primer espectrómetro cataloga y analiza la muestra, que se fragmenta en la célula de colisión para continuación volver a catalogar y analizar los fragmentos en el segundo espectrómetro (1) (ver figura 1).

Ilustración 1. Esquema general de un espectrómetro de masas en tándem



Por lo tanto, el espectrómetro de masas está constituido por cuatro estructuras principales: una fuente de ionización, un analizador, un detector de electrones y un sistema informático acoplado al detector. La ionización es una etapa clave, ya que sólo las moléculas ionizadas pueden ser identificadas por el espectrómetro. Este proceso consiste en la aplicación de una carga a las moléculas de interés, permitiendo a los iones entrar en una fase gaseosa, condición necesaria para su análisis por MS/MS. Esta ionización puede ser negativa o positiva, dependiendo la elección de la estructura química de las sustancias analizadas. Posteriormente, un campo electromagnético dirige los iones cargados hacia un analizador, constituido generalmente por tres cámaras en serie, que se corresponden con dos espectrómetros de masas separados por una cámara de colisión. La importancia de este dispositivo reside en la separación de los iones "padre" en la primera cámara, la fragmentación de las moléculas en la cámara de colisión y el análisis de los iones fragmentados "hijos" en el segundo espectrómetro de masas. Para cada molécula de interés proveniente de la mezcla inicial, la información del primer y del segundo espectrómetro de masas se emparejan (ión "padre"-ión "hijo") por sus razones de masa/carga. Por último, un detector capta esta información y la transmite a un sistema informático (5).

La utilización del MS/MS para el cribado neonatal de los ECM se basa principalmente en el análisis de dos clases de metabolitos, los aminoácidos y las acil-carnitinas, que tras la fragmentación producen iones "hijos" característicos. El principio del método utilizado es similar para todos los laboratorios que han desarrollado esta técnica, aunque cada uno ha introducido posteriormente variaciones y protocolos particulares (5). Como ya se ha indicado, una de las ventajas del MS/MS para el cribado neonatal es que permite la detección simultánea de un amplio rango de sustancias químicas relacionadas con enfermedades metabólicas, en comparación con los métodos convencionales. Además, puede realizarse a partir de la misma muestra de sangre de talón que se toma en los recién nacidos para el cribado de otras enfermedades, por lo que no es necesario recoger una muestra adicional ni prepararla (1), y requiere poco tiempo de análisis (17, 18).

I.5. Justificación del tema e hipótesis de trabajo

A pesar de la cantidad de información existente sobre aspectos analíticos del cribado neonatal mediante MS/MS, sigue existiendo una gran incertidumbre respecto a la fiabilidad diagnóstica ante los diferentes ECM y, en concreto, sobre la sensibilidad y la especificidad de la técnica, y acerca de si la detección precoz de estos errores en el periodo neonatal previene la morbimortalidad.

La hipótesis de trabajo es que la puesta en marcha de un programa de cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo utilizando la espectrometría de masas en tándem lograría detectar un importante número de recién nacidos asintomáticos portadores de defectos metabólicos, que se verían beneficiados de un tratamiento y, por tanto, se produciría una disminución de la tasa de morbimortalidad específica asociada a esa patología.

II. Objetivos

- Analizar el estado del conocimiento actual acerca de la eficacia y la efectividad del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo utilizando la espectrometría de masas en tándem.

- Comparar la oferta de servicios de cribado neonatal en las diferentes comunidades autónomas españolas.

III. Métodos

III.1. Búsqueda bibliográfica

Para intentar dar respuesta a los objetivos de esta revisión sistemática, se llevaron a cabo dos búsquedas de la literatura científica. La primera de ellas se realizó sin límite temporal, con el objetivo de recuperar todas aquellas revisiones sistemáticas existentes sobre el tema, mientras que la segunda se centró en los estudios primarios, dentro del periodo temporal limitado que va de enero de 2001 a diciembre de 2006 y, de esta manera, actualizar la revisión del NHS R&D Health Technology Assessment Programme realizada por Pandor et al (1) en el año 2004, que fue la que más se ajustó a los objetivos de nuestro informe de evaluación.

Los términos de estas búsquedas fueron los mismos que se emplearon en la revisión de Pandor et al (1), entre los que figuraban *metabolism, inborn errors, neonatal screening, tandem mass spectrometry,* combinados con los principales errores congénitos del metabolismo (ver tabla 1). La estrategia de búsqueda y las bases de datos utilizadas se muestran en los anexos 1 y 2.

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas:
    - Cochrane Library Plus.
    - Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination: en ésta última se incluyen las bases de datos HTA (Health Technology Assessment), que contiene informes de evaluación, y DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), que contiene revisiones de efectividad.
- Bases de datos específicas de guías de práctica clínica (GPC):
    - Tripdatabase: en ella se recogen guías de medicina basada en la evidencia, como las de la National Guideline Clearinghouse, NeLH Guidelines Finder, etc., organizadas en tres áreas geográficas (norteamericanas, europeas y otras).
    - Organizaciones que desarrollan GPC y centros que las recopilan (no incluidas en el apartado anterior).
    - Buscadores especializados en este tipo de documentos, como Pubgle.

- Bases de datos generales:
    - Medline, Embase e ISI Wok.
    - Base de datos españolas (IME, IBECS).
- Bases de datos y repositorios de proyectos de investigación en curso:
    - National Research Register.
- Buscadores generales
    - De modo adicional se recogió información general localizada a través de buscadores como Google Académico.

El resultado de todas estas búsquedas se volcó en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote), con el fin de eliminar los duplicados. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se realizó una selección de estudios y, posteriormente, una revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

III.2. Criterios de selección de los estudios

La selección de los artículos se realizó de acuerdo con unos criterios previamente establecidos, que a continuación se detallan:

En cuanto al diseño:

Criterios de inclusión (en el siguiente orden):

1.º Metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

2.º Estudios de cohortes, de casos y controles, y descriptivos.

Criterios de exclusión: revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales y comentarios.

En cuanto a la población de estudio:

- Sujetos: recién nacidos de cualquier sexo.
- Intervención: cribado neonatal mediante la técnica de espectrometría de masas en tándem.

En cuanto a las variables de resultado:

- Sensibilidad y especificidad del MS/MS.
- Incidencia y evolución natural de la enfermedad.
- Mejora en la supervivencia o en la calidad de vida de los neonatos diagnosticados para los diferentes errores congénitos del metabolismo.

En cuanto al idioma:

- Criterios de inclusión: artículos publicados en castellano, inglés, italiano, francés y portugués.

III.3. Análisis, extracción de datos y calidad de los estudios

Los artículos fueron seleccionados teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión citados en el apartado anterior. A continuación, se hizo una lectura crítica de los mismos y, mediante un formulario diseñado específicamente, se realizó la extracción de datos y su posterior inclusión en tablas de evidencia para la evaluación de la eficacia y la efectividad.

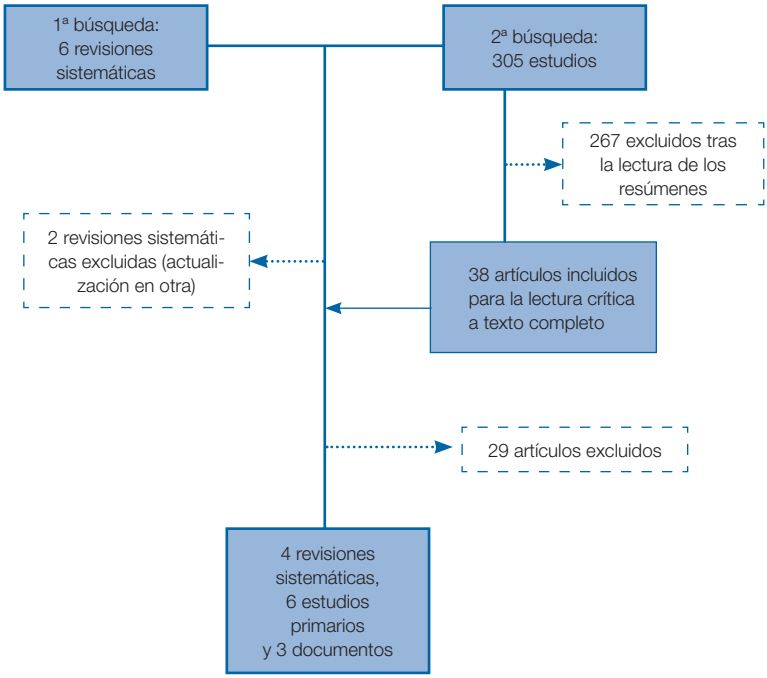
La calidad del nivel de evidencia científica de los estudios fue valorada según el diseño de los mismos siguiendo la jerarquía de evidencia científica de mayor a menor importancia, de acuerdo con la escala de calidad de la evidencia científica de Jovell y Navarro-Rubio (19) (anexo 3).

IV. Resultados

IV.1. Resultado de la búsqueda

En la primera búsqueda, realizada sin límite temporal, se localizaron seis informes de evaluación o revisiones sistemáticas, entre los que la realizada por Pandor et al para el NHS R&D Health Technology Assessment Programme, en 2004 (1), fue la que más se ajustó a nuestro objetivo. Dada la existencia de esta revisión sistemática, se procedió a realizar su actualización, con un límite temporal que se extendía desde enero de 2001 a diciembre de 2006, que dio como resultado un total de 305 estudios. Tras una primera lectura de sus resúmenes, se seleccionaron 38 para una lectura crítica a texto completo, de los que finalmente se incluyeron nueve, que eran los únicos que cumplían todos los criterios de inclusión detallados en el apartado de metodología.

Ilustración 2. **Diagrama de flujo de los artículos seleccionados**



IV.1.1. Revisiones sistemáticas recuperadas

Las características de las revisiones y los resultados sobre el MS/MS se resumen en la tabla 4.

- **Pandor et al (1), NHS R&D Health Technology Assessment Programme, 2004**

Los objetivos de este trabajo fueron actualizar dos revisiones sistemáticas previas acerca del cribado neonatal realizadas también por el NHS R&D Health Technology Assessment Programme en el año 1997 –Pollit et al (3) y Seymour et al (2)–, evaluar la viabilidad y la eficacia del MS/MS para cada patología detectable de forma individual y, finalmente, evaluar la efectividad y el coste-efectividad de un programa de cribado de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS.

Respecto de las revisiones previas:

- Pollit et al (3) concluían que el cribado debería estar limitado a las enfermedades claramente definidas, en las que se sabe de forma concisa qué es adecuado, y en las que existen pruebas diagnósticas confirmatorias satisfactorias. Dada la complejidad técnica del método y de la limitada experiencia en la aplicación del cribado de MS/MS en la población británica, proponían un estudio piloto de tres años de seguimiento.

- Seymour et al (2) indicaban que la evidencia era insuficiente para realizar una implantación generalizada de la espectrometría de masas en tándem en el Reino Unido y, en concreto, señalaban que la utilización del MS/MS para el cribado neonatal de la fenilcetonuria, la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) y la acidemia glutárica tipo I debería evaluarse mediante investigaciones primarias con una duración de al menos cinco años.

- **De los estudios de la revisión de Pandor et al (1) del año 2004**

El primer objetivo de esta revisión se centró en la técnica de MS/MS en el cribado neonatal, con la inclusión de un total de 15 estudios (17, 18, 20-32) que actualizaban las dos revisiones sistemáticas anteriores. Las características descriptivas se muestran en la tabla 3.

En relación con la sensibilidad (falsos negativos) y la especificidad (falsos positivos) del MS/MS, la evidencia es limitada para cada uno de los ECM detectados. Sólo un estudio aportó datos para la deficiencia de aminoácidos y acilcarnitinas, que demostraban una sensibilidad y una especificidad elevadas. Los puntos de corte utilizados fueron diferentes entre los diversos estudios, y destaca la inexistencia hasta ese momento de publicaciones que hicieran referencia a la sensibilidad o la especificidad de otros ECM detectados mediante esta técnica. Los autores concluyen que el MS/MS dispone de potencial para la detección simultánea de un amplio rango de errores congénitos, habiendo mostrado ser una técnica rápida y altamente sensible y específica para el grupo de las alteraciones aminoacídicas y de las acilcarnitinas. Sin embargo no existe suficiente evidencia en relación a los falsos positivos y negativos del resto de las patologías relacionadas como ECM. La diferencia de edades en la toma de la muestra, la heterogeneidad en la elección del metabolito, así como los umbrales del punto de corte empleados para definir la positividad de un resultado limita la comparación entre los diferentes estudios.

El segundo objetivo de la revisión de Pandor et al (1) fue los propios errores congénitos del metabolismo, con la revisión de un total de 11 de ellos, de los que sólo la fenilcetonuria y el MCAD fueron considerados candidatos para su inclusión en un programa de cribado neonatal mediante MS/MS en el Reino Unido. Sus conclusiones fueron las siguientes:

- La fenilcetonuria causa daños irreversibles si no se instaura un tratamiento precoz, habiéndose mostrado apropiado para su detección, el cribado neonatal mediante MS/MS. Las evaluaciones económicas respaldan el cambio de los métodos de cribado actual es de la fenilcetonuria por el de MS/MS, siempre y cuando los laboratorios consideren la posibilidad de extender el programa de cribado, ya que su utilización en exclusiva para la fenilcetonuria no cuenta con la suficiente evidencia económica.

- El cribado neonatal de MCAD mediante MS/MS es altamente sensible y específico (del orden del 100%), por lo que cumple, para Pollit et al (3), todos los requerimientos clásicos para entrar en un programa de cribado. Por su parte, Seymour et al (2) consideran que la deficiencia de MCAD dispone de un tratamiento sencillo mediante la manipulación de la dieta y un suplemento de L-carnitina, con lo que se previenen posibles muertes tempranas y la discapacidad neurológica. Concluyen que este error congénito debería considerarse para su inclusión dentro de los programas de cribado neonatal.

- A pesar de que los datos sobre la especificidad y la sensibilidad de la detección mediante MS/MS de la aciduria glutárica son limitados, los autores consideran, al igual que Seymour et al (2), que cumple prácticamente todos los criterios para realizar el cribado neonatal de esta alteración y ayuda, con su detección, a prevenir las manifestaciones clínicas de esta deficiencia pudiendo proporcionar el MS/MS una buena relación coste-beneficio.

- Respecto de las acidemias metilmalónicas, propiónicas e isovaléricas, indicaron que no está justificado su cribado neonatal de forma individual, si bien su detección asociada a otros ECM no tendría un coste adicional y podría beneficiar a algunos pacientes de la posibilidad de que se les proporcione consejo genético y de prevenir la aparición de nuevos casos en la misma familia.

- Los autores revisaron también otros ECM (tirosinemia tipo I, homocistinuria, jarabe de arce, patologías del ciclo de la urea, otros defectos del metabolismo de las cadenas ramificadas de acil-CoA, alteraciones del catabolismo de LCHAD, deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa y deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa), pero no encontraron evidencia suficiente que aconsejase su inclusión en un programa de cribado neonatal mediante MS/MS.

Tabla 3. ECM revisados por Pandor et al (1)

ECM	Incidencia por 100.000 recién nacidos	Tratamiento	Conclusiones cribado MS/MS
Fenilcetonuria	7,3-11	La intervención temprana previene el retraso mental. Existe una terapia efectiva así como un test apropiado.	El cribado neonatal utilizando MS/MS ha mostrado ser apropiado en la detección de fenilcetonuria. Este método puede distinguir entre la hipertirosinemia y la tirosinemia neonatal benigna que frecuentemente se asocia con la hiperfenilalaninemia.
Tirosinemia tipo I	1,8-5	No está claro si el tratamiento con NTBC es preventivo o sólo retrasa la enfermedad, y si existen o no efectos adversos a largo plazo.	No existe una indicación clara para el cribado neonatal de la tirosinemia I.

Tabla 3. ECM revisados por Pandor et al (1)

ECM	Incidencia por 100.000 recién nacidos	Tratamiento	Conclusiones cribado MS/MS
Homocistinuria	0,1-1,7	La efectividad del tratamiento es dudosa.	La evidencia sobre la sensibilidad y la especificidad de la determinación por MS/MS es limitada, y no existe justificación para incluir la homocistinuria en un programa de cribado neonatal.
Jarabe de arce	0,5	Restricción de aminoácidos ramificados en la dieta. En los casos agudos de neonatos, infusión intravenosa de glucosa e insulina para acelerar el anabolismo. Ocasionalmente, diálisis para la eliminación de los aminoácidos ramificados.	La evidencia en relación con la sensibilidad y la especificidad utilizando MS/MS es limitada. No existe justificación para incluir esta patología en el cribado neonatal, por lo que no cumple con todos los criterios necesarios para un programa de cribado neonatal.
Patologías del ciclo de la urea	2,5	El conocimiento acerca del tratamiento es limitado.	La evidencia con respecto a la sensibilidad y la especificidad del cribado neonatal mediante MS/MS es limitada. El cribado neonatal no estaría justificado
Acidemias metilmalónica, propiónica e isovalérica	3	Las acidemias propiónica y metilmalónica tienen una elevada morbimortalidad, pero hay controversia sobre la efectividad de su tratamiento, sobre todo en la presentación de la enfermedad en la etapa neonatal. Para la acidemia isovaléricas existen tratamientos efectivos.	La evidencia sobre la sensibilidad y la especificidad del cribado neonatal mediante MS/MS es limitada. Estas patologías pueden ser detectadas mediante MS/MS, pero no está justificado su cribado de forma aislada.
Otras aciduria orgánicas	1	Existen tratamientos para estos defectos, pero hay controversias sobre la mejoría de los resultados con tratamiento en el periodo anterior a la presentación de la enfermedad.	La sensibilidad y la especificidad del MS/MS para detectar estas patologías es limitada, por lo que no deberían ser consideradas para el cribado neonatal.

Tabla 3. ECM revisados por Pandor et al (1)

ECM	Incidencia por 100.000 recién nacidos	Tratamiento	Conclusiones cribado MS/MS
MCAD	1,3-8	El tratamiento es efectivo. El manejo a largo plazo se basa en la prevención del ayuno, siendo la dieta normal, evitando la ingesta elevada de grasas.	El MS/MS es altamente sensible y específico. Esta insuficiencia debería ser considerada para su inclusión en los programas de cribado neonatal.
LCHAD	3	El conocimiento acerca del tratamiento es limitado.	Evidencia muy limitada de la sensibilidad y la especificidad de su detección mediante MS/MS. Es poco probable que el cribado detecte todos los individuos debido a las dificultades en la detección total. No está justificado su empleo ante al escaso conocimiento de la incidencia, la historia natural, el tratamiento y los resultados.
Aciduria glutárica tipo I Deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa	2	La restricción en la dieta parece ser una terapia efectiva en pacientes asintomáticos.	Los datos sobre la especificidad y la sensibilidad de la detección mediante MS/MS son limitados, si bien esta enfermedad cumple prácticamente con todos los criterios para realizar su cribado neonatal.
Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa	2	El conocimiento acerca del tratamiento es limitado.	Los datos sobre la especificidad y la sensibilidad de la detección mediante MS/MS son muy limitados. El cribado específico de esta patología no estaría justificado debido al amplio rango de presentaciones de la enfermedad, el desconocimiento de su incidencia real y los pobres resultados del tratamiento.

- **Ontario Ministry of Health Long-Term Care (33), 2002 (Canadá).**

Esta revisión sistemática realizada por el Medical Advisory Secretariat del Ontario Ministry of Health Long-Term Care, resume y actualiza los resultados, las recomendaciones y las conclusiones de las dos revisiones sistemáticas del NHS R&D Health Technology Assessment Programme de 1997 (2, 3). Sus objetivos fueron los de identificar aquellos errores congénitos del metabolismo que deberían incluirse en la ampliación de un programa de cribado neonatal en Ontario, así como los criterios para lograr la mejor efectividad y coste-efectividad.

Para la propuesta de las patologías que deberían incluirse en un programa de cribado, realizaron un análisis de decisión sopesando los siguientes criterios:

- Conocimiento de la incidencia en la población de Ontario.
- Disponibilidad de tratamiento.
- Coste incremental respecto al programa de cribado existente.
- Otros lugares en los que se realizaba la prueba de cribado (en Canadá, Estados Unidos o Europa).

También tuvieron en cuenta, aunque fueron criterios comunes para todas las patologías, que la enfermedad estuviese bien definida clínica y bioquímicamente, que se asociase a una importante morbimorbilidad, que estuviese disponible un test seguro, sencillo, ético y con una sensibilidad y una especificidad superiores al 98%, y que la mejora de los resultados tras la intervención se produjese antes del desarrollo de la enfermedad.

Para los autores, las patologías candidatas a ser cribadas mediante MS/MS, por cumplir con los criterios de incidencia, disponibilidad de tratamiento y bajo coste incremental sobre el cribado ya implantado, son la fenilcetonuria y el MCAD. Además, indicaron que el hecho de introducir esta tecnología no debería interferir con el cribado de la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito, ya implementado, sobre todo en lo relacionado con el momento de la toma de la muestra en el recién nacido.

Por último, los autores realizan una serie de consideraciones en relación a la implantación de esta tecnología en un programa de cribado de errores congénitos del metabolismo:

- La mayoría de los errores congénitos del metabolismo son raros y no existen tratamientos efectivos.
- Un programa de cribado basado en la espectrometría de MS/MS requiere recursos costosos, como los equipos de determinación y de interpretación y seguimiento de los resultados, así como experiencia en el establecimiento de unos puntos de corte adecuados para cada una de las metabolopatías cribadas, que logren un equilibrio aceptable entre sensibilidad y especificidad.
- Debe evaluarse cuándo debe tomarse y procesarse la muestra. En la actualidad, la muestra de sangre seca se toma antes de salir del

hospital, normalmente a las 24 horas del nacimiento. La sensibilidad del MS/MS permite detectar algunas metabolopatías en ese espacio de tiempo, pero en otras el rango óptimo estaría entre las 24 y las 72 horas, lo que llevaría a tener que recoger la muestra después de salir del hospital.

- Debería estar establecido el proceso de obtención del consentimiento informado, incluyendo el de almacenamiento de muestras con información genética u otro tipo de información.

- Toda ampliación de un programa de cribado requerirá una infraestructura clínica y de apoyo, con personal de laboratorio, médicos, expertos en nutrición y consejeros genéticos.

• Ferrante et al (34), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, 2005 (Argentina)

El objetivo de esta revisión fue evaluar la utilidad del cribado neonatal ampliado de ECM mediante MS/MS. Los autores no localizaron estudios aleatorizados y controlados que evaluaran la utilidad de esta técnica, además de los ya incluidos por las revisiones sistemáticas previas (1-3)**.** Estos autores llegaron a las siguientes conclusiones:

- Si bien la sensibilidad y la especificidad del MS/MS en la detección de ECM es adecuada, existen controversias sobre las enfermedades que se deben incluir en un programa ampliado de cribado neonatal. Esto se debe a la baja incidencia de alguna de ellas, así como a la no existencia de tratamientos realmente efectivos que hayan demostrado modificar su pronóstico.

- El cribado debería acompañarse de una garantía de acceso a servicios completos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

- Deberían considerarse también las posibles consecuencias negativas del cribado, como los falsos positivos, la estigmatización social, las discriminaciones laborales y de las compañías de seguros de salud y la atribución de paternidad.

- De los diferentes errores congénitos del metabolismo detectados sólo por MS/MS, unicamente el cribado de la deficiencia de MCAD y de la acidemia glutárica de tipo I han demostrado tener beneficios claros sobre el pronóstico, por lo que son las más aceptadas de cara a su inclusión en un programa de cribado ampliado.

- **Tran K et al (35), Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2006**

El objetivo de esta revisión sistemática fue analizar la utilidad del MS/MS en el cribado neonatal de la MCAD, comparando los resultados con el diagnóstico clínico. Los autores recuperaron un total de 21 estudios (17, 21, 22, 25, 27-30, 36-48), si bien la mayoría de ellos sólo aportaron datos de incidencia, que se situaba, por término medio, en 6 casos/100.000 recién nacidos (IC 95%; 5-7/100.000), y era elevada en Alemania (6,4-10,2/100.000) y el norte del Reino Unido (7,9/100.000).

La mayor parte de los pacientes detectados mediante cribado estaban asintomáticos, mientras que la mayoría de los identificados por los síntomas clínicos presentaban daños potencialmente irreversibles, siendo el porcentaje de casos letales en este último grupo (16%), significativamente más elevado que en los diagnosticados mediante cribado.

Los autores concluyen que el MCAD puede ser una enfermedad letal, aunque existen posibilidades de prevenirla si se detecta de forma presintomática, y que, a pesar de las limitaciones de los estudios recuperados, el cribado en los recién nacidos parece producir mayor beneficio que si no se realiza. Sin embargo, la evidencia fue limitada en relación al seguimiento clínico o a comparaciones de resultados concomitantes entre el cribado neonatal y el diagnóstico clínico.

- **Makni et al (5), Agence D'Evaluation des Technologies et des Modes D'Intervention en Santé, 2007**

Es importante indicar que en el momento en que se estaba finalizando el actual documento, se publicó un informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Québec con el título *Spectrométrie de masse en tandem et déspitage néonatal des erreurs innées du métabolisme* (5). Dado que es un documento de calidad y con objetivos similares al nuestro, consideramos importante incluirlo y contrastar sus conclusiones y recomendaciones.

Esta revisión sistemática examina el reemplazo de las tecnologías utilizadas en el programa de cribado neonatal de Québec por el MS/MS, en concreto para la fenilcetonuria y la tirosinemia tipo I, y estudia también la inclusión de la deficiencia de MCAD. Se basa en una revisión de la literatura sobre la epidemiología de estas tres patologías, su curso natural y la eficacia de las medidas terapéuticas, que actualiza la realizada previamente por Pandor et al (1) con 13 estudios primarios a mayores de ésta (22, 27-31, 40-42, 49-

52). Analiza también la técnica de MS/MS, incidiendo en datos de costes y de eficiencia, así como revisando puntos éticos, psicosociales y organizativos.

Para los autores, la sensibilidad, el valor predictivo positivo (VPN) y la especificidad del MS/MS son elevados. Sin embargo, la decisión de incluir una determinada patología en un programa de cribado neonatal debe basarse, además de en consideraciones tecnológicas, en la capacidad que el cribado tenga de alterar de forma favorable el pronóstico de la enfermedad, tras su detección e intervención de forma precoz. Esta revisión confirma la importancia de analizar caso a caso cada patología de interés, ya que las opciones disponibles dependen de sus características específicas, del estado de conocimiento de cada una de ellas y de la aplicabilidad del desarrollo tecnológico. En relación a la utilidad clínica, y a pesar de las lagunas existentes en el conocimiento, se considera justificado el cribado de las tres patologías revisadas:

- Para la deficiencia de MCAD, el cribado sólo puede realizarse mediante la técnica de MS/MS. El conocimiento de todo el espectro de formas clínicas es limitado, especialmente para aquellas menos graves, siendo además complicado comparar el pronóstico entre realizar o no el cribado debido a la variabilidad de la expresión fenotípica. Sin embargo, para las formas graves el beneficio del tratamiento temprano es evidente. Se considera esencial reevaluar periódicamente el beneficio del cribado en esta patología tras la aparición de nuevos datos.

- Para la fenilcetonuria, la literatura sugiere que el MS/MS da lugar a menos falsos positivos que la técnica utilizada en la actualidad, aunque estos datos no supondrían una ventaja sustancial en comparación con los resultados obtenidos en Québec. De acuerdo con la literatura económica, el reemplazo de la técnica es eficiente si el cribado se lleva a cabo al menos en dos patologías, incluida la fenilcetonuria. Si el MS/MS fuese utilizado para el cribado de este ECM más la deficiencia de MCAD, se evitaría la duplicación de pasos analíticos y, probablemente, sería menos caro que continuar con la tecnología actual para la fenilcetonuria junto con el MS/MS.

- Para la tirosinemia de tipo I, empiezan a existir datos que apoyan la utilización de la terapia con NTBC y que corroboran la utilización del cribado neonatal en Québec. Los nuevos métodos para el cribado de la tirosinemia de tipo I, basados en el análisis de la tirosina y de la succinilacetona, parecen prometedores pero necesitan una validación.

Tabla 4. Características de las revisiones sistemáticas recuperadas y de la técnica de MS/MS

1er autor (referencia) año, país, organismo	Estudios primarios incluidos	Diseño	Toma de la muestra	Población	Test diagnóstico	Sensibilidad MS/MS	VPP MS/MS	Especificidad MS/MS	Patologías revisadas
Ontario Ministry of Health Long-Term Care (33) 2002, Canadá.	58 estudios	No indicado	24-72 horas de vida	Canadá EE.UU.	No indicado	100% (no indica cada ECM por separado)	No indicado	83-99% (dependiendo del ECM)	~ Aciduria glutárica I ~ Fenilcetonuria ~ Galactosemia ~ Hiperplasia adrenal congénita ~ Hipotiroidismo congénito ~ Homocistinuria ~ MCAD
Pandor (1) 2004, Reino Unido, NHS R&D Health Technology Assessment Programme	15 estudios	~ Datos de programas de cribado ~ Estudios de cohorte (prospectivos y retrospectivos)	24-72 horas de vida	Australia, Alemania, Arabia Saudí, Taiwán EE.UU. Reino Unido	~ Repetición de los análisis y/o repitiendo la muestra de sangre seca. ~ Electroforesis, cromatografía de capa fina, cromatografía/ espectrometría de masas o mediante técnicas de ADN.	~ Aminoácidos y acilcarnitinas: 90-100%. ~ MCAD: 100% ~ PKU: 100%	~ Aminoácidos y acilcarnitinas: 7-38% ~ MCAD: 19-100% ~ PKU: 86%	~ Aminoácidos y acilcarnitinas: 99-100%. ~ MCAD: 100% ~ PKU: 98%	~ Acidemia glutárica I ~ Acidemias propiónicas, metilmalónicas e isovaléricas ~ Ciclo de la urea ~ Deficiencia de la múltiple acil-CoA deshidrogenasa ~ Defectos de la cadena ramificada Acil CoA ~ Fenilcetonuria ~ Homocistinuria ~ Jarabe de arce ~ LCHAD ~ MCAD ~ Tirosinemia tipo I

Tabla 4. Características de las revisiones sistemáticas recuperadas y de la técnica de MS/MS

1er autor (referencia) año, país, organismo	Estudios primarios incluidos	Diseño	Toma de la muestra	Población	Test diagnóstico	Sensibilidad MS/MS	VPP MS/MS	Especificidad MS/MS	Patologías revisadas
Ferrante (34), 2005, Argentina, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria	29 estudios	No indicado	No indicado	Alemania Brasil Canadá Chile Costa Rica EE. UU. Reino Unido	No indicado	95-99%	11,31% ~ Aminoácidos: 20,12% ~ FAO: 8,57% ~ Acidemias orgánicas: 5,09%	65%	~ Aciduria glutárica I ~ FAO ~ Fenilcetonuria ~ Hipotiroidismo congénito ~ MCAD
Tran (35) 2006, Canadá, CCOHTA	21 estudios	~ Datos de programas de cribado ~ Estudios de cohorte (prospectivos y retrospectivos)	< 72 horas de vida	Alemania Argentina Australia EE.UU. Japón Reino Unido	~ Repetición de la muestra de sangre. ~ Pruebas moleculares, actividad enzimática fibroblástica o evaluación clínica con ácido orgánico, acilglicina y acilcarnitinas.	100%	51%	99,99%	~ MCAD
Makni (5) 2007 Canadá (Québec) AETMIS	13 estudios	~ Datos de programas de cribado ~ Estudios de cohorte (prospectivos y retrospectivos	<24 horas-4-6 días (incluso 10 días)	Alemania Australia EE. UU. Japón	~ Repetición de la muestra de sangre. ~ Pruebas moleculares según ECM.	91,66-100%	2,02-59,76%	99,43-99,99%	~ Fenilcetonuria ~ MCAD ~ Tirosinemia tipo I

IV.1.2. Estudios primarios

Los estudios recuperados, no incluidos en la revisión sistemática de Pandor et al (1), se corresponden con estudios de cohortes prospectivos o datos aportados por los diferentes programas de cribado neonatal, sin que se haya localizado ningún ensayo clínico aleatorizado y controlado. Los resultados de estos trabajos se resumen en la tabla 5, las características del MS/MS en la tabla 6 y las características descriptivas y el nivel de evidencia se describen en el anexo 4. Aunque la mayoría de los estudios aportan información sobre las características de la técnica de MS/MS, además datos de sensibilidad, especificidad, etc., pocos dan cuenta de resultados relacionados con la efectividad del programa de cribado en términos de resultados clínicos, como la morbimortalidad.

En el año 2002, en Japón se realizó un estudio piloto de cribado neonatal y un cribado selectivo de pacientes sintomáticos mediante el MS/MS, para determinar la eficacia de un cribado neonatal en ese país. Shigematsu et al (42) publicaron los ECM detectados en el cribado de 102.000 recién nacidos, así como los obtenidos tras dos años de cribado selectivo. Mediante el cribado neonatal encontraron 12 casos, mientras que con el selectivo se recuperaron 18, por lo que observaron que la incidencia de los diferentes ECM difiere en Japón respecto de otros países occidentales (salvo en el caso de la deficiencia de MCAD, que es similar). En relación con la alteración de la oxidación de los ácidos grasos, en el cribado selectivo se encontró que la deficiencia de VLCAD y la acidemia glutárica tipo II (GA-II) son bastante comunes es ese país. Los autores concluyen que los resultados indican la importancia de realizar en Japón el cribado neonatal mediante el MS/MS.

En el año 2003, Waisbren et al (53) realizaron un estudio con el objetivo de comparar la identificación de enfermedades bioquímicas genéticas mediante cribado neonatal o síntomas clínicos y evaluar el impacto en las familias de los falsos positivos. Para ello, utilizaron diferentes escalas de valoración del estrés de aquellos padres con niños afectados o con falsos positivos y escalas de valoración del desarrollo de los recién nacidos. Para realizar el cuestionario PSI (índice de estrés parental) se contó con 254 madres y 153 padres. La patología detectada más frecuente en el grupo cribado fue la MCAD, con 20 casos, seguida de la deficiencia de VLCAD, con cinco casos. Entre los ECM identificados clínicamente, la enfermedad más frecuente fue la acidemia propiónica, con seis casos, seguida de la MCAD, con cinco y de la GAI, con cuatro. En general, se observaron mejores resultados para los niños de la cohorte cribada (tabla 5). En cuanto a los padres, el 50% declaró inadecuado su conocimiento sobre el cribado neonatal. El estrés, medido

mediante el cuestionario PSI, fue mayor en las madres cuyos hijos habían sido identificados mediante síntomas clínicos (p<0,001), estando directamente relacionado con el nivel de discapacidad del niño (p<0,001). Por otra parte, al comparar entre sí el grupo de niños con resultados falsos positivos y el de niños con resultados normales, no se encontraron diferencias en la tasa de hospitalización ni en el estrés sufrido por los padres (varones), pero sí en las madres, que presentaron una puntuación mayor en el cuestionario PSI (p<0,001). Las progenitoras sufrieron menos estrés cuando eran informadas de forma personal de la repetición de la prueba que cuando no era así (p=0,02). Este estudio no aporta datos de incidencia de las enfermedades, ni de la sensibilidad, la especificidad o el VPP de la técnica.

Ese mismo año, Schulze et al (41) publicaron los datos referentes al cribado neonatal realizado en Alemania entre los años 1998-2001, indicándose los resultados de sensibilidad, especificidad y VPP del MS/MS en relación con los diferentes ECM estudiados. De los 106 niños detectados, 97 (92%) fueron asintomáticos, seis presentaron sintomatología de diferente gravedad a pesar de recibir el tratamiento adecuado y tres fallecieron. En nueve niños, los síntomas se presentaron antes de conocer los resultados del cribado y en seis neonatos el diagnóstico se realizó antes de recibir los resultados, por lo que la eficiencia del cribado fue del 94%.

También en el año 2003, Wilcken et al (40) realizaron un estudio para evaluar el potencial diagnóstico del MS/MS en Nueva Gales del Sur y el Territorio de la Capital de Australia, comparando las tasas y el perfil diagnóstico del cribado neonatal mediante MS/MS entre los años 1998 y 2002 con el periodo anterior a la introducción de esta tecnología (1974-1998). Para ello utilizaron controles históricos con un tiempo de seguimiento de cuatro años. En el periodo de utilización del MS/MS se cribaron 362.000 recién nacidos para un total de 31 patologías, observándose que la incidencia de las patologías detectadas pasó de 6,6-9 casos por 100.000 recién nacidos durante el periodo anterior a 15,7 diagnósticos por 100.000 en la actualidad (IC 95%: 11,9-20,4). La patología que sufrió mayor incremento en su detección fue la deficiencia de MCAD, con un VPP global del 10%, aunque varió para los diferentes metabolitos.

En el año 2005, Yoon et al (54) publicaron un estudio en el que evaluaron si la incidencia de los ECM en Corea del Sur era lo suficientemente elevada como para implementar un programa de cribado neonatal mediante MS/MS, determinando también si el tratamiento precoz reducía la morbimortalidad de forma temprana, particularmente en el periodo neonatal. Para ello, cribaron tanto a recién nacidos como a niños de elevado riesgo

para la detección de un total de 35 ECM. Los autores concluyen que la incidencia colectiva de la aciduria orgánica, las aminoacidopatías y la alteración de la oxidación de los ácidos orgánicos ha estado subestimada en Corea del Sur antes de la introducción del MS/MS, ya que se han observado mediante esta técnica incidencias de 35,7 casos/100.000 recién nacidos, más elevadas que en estudios realizados en Europa (incidencias de 25/100.000).

Finalmente, el trabajo más reciente fue el de Frazier et al (50), publicado en 2006, en el que se comunicaba la experiencia de ocho años de utilización del MS/MS para el cribado neonatal en Carolina del Norte (EE. UU), relativa a la incidencia de la enfermedad, la eficacia del laboratorio y los métodos de seguimiento en la identificación de los recién nacidos afectados. El trabajo informa de la sensibilidad y la especificidad del MS/MS (ver tablas 5 y 6), aunque no aporta datos de efectividad clínica del programa de cribado. Entre 1997-2005 se cribaron un total de 944.078 recién nacidos, diagnosticándose 219 niños con metabolopatías y a 16 miembros de sus familias. A lo largo del periodo de estudio se ajustaron al máximo los puntos de corte para minimizar los falsos positivos y negativos, pero algunos de los recién nacidos con enfermedades detectables murieron debido a la gravedad y la prontitud en la aparición de las patologías. En otros casos, los niños no fueron detectados debido a que los metabolitos diagnósticos no se elevaron durante el periodo neonatal.

Tabla 5. Resultados, grupos intervenidos y conclusiones de los autores

1er autor, año (referencia) país	Grupo cribado	Grupo comparación	Patologías cribadas mediante MS/MS	Resultados	Conclusiones de los autores
Shigematsu, 2002 (42) Japón	n=102.200 cribado neonatal n=12 identificados mediante cribado MS/MS	n=167 cribado selectivo n=18 detectados	No indicadas	Cribado neonatal: se detectaron 5 acidemias propiónicas, 2 acidemias metilmalónicas, dos MCAD, 2 citrulinemias tipo II y 1 fenilcetonuria. Cribado selectivo: 5 VLCAD, 2 LCHAD, 2 acidurias glutáricas tipo II, 2 deficiencias de ornitina transcarbamilasa y 1 de los siguientes: MCAD, SCAD, deficiencia carnitina palmitoitransferasa-2, deficiencia de carboxilasa múltiple, deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA liasa, acidemia metilmalónica y citrulinemia tipo II.	La toma de muestras antes de los 5 ó 6 días y la puesta a punto del MS/MS son necesarias para obtener una buena sensibilidad en la detección de las alteraciones de los ácidos grasos. La citrulinemia tipo II es frecuente en adultos en Japón y el MS/MS es capaz de detectarla en periodo neonatal. Los resultados indicaron la importancia del cribado neonatal mediante esta tecnología en el Japón.
Schulze, 2003 (41) Alemania	250.000 recién nacidos	Sin grupo de comparación	Aminoacidemias Alteraciones de la FAO Acidurias orgánicas	106 casos de ECM, el 92% de ellos asintomáticos. Tasa de falsos positivos del 0,33%. Sensibilidad global de la técnica del 100% para las formas clásicas y del 92,6 % para las variantes, con un VPP global del 11,31%. 65 fueron aminoacidemias (26,31/100.000 recién nacidos) (IC 95%:19,6-32.3); 24, alteraciones de la FAO (9,6/100.000) (IC 95%:5,7-13,5), y 17, acidurias orgánicas (6,8/100.000) (IC 95%: 3,6-10).	Especificidad diagnóstica favorable, con unas tasas de falsos positivos para la fenilcetonuria del 0,05%. La divulgación de las patologías podría ser útil en muchas de las formas variantes a pesar de no necesitar tratamiento (prevención de fenilcetonuria maternal en mujeres afectadas), así como la detección de hermanos u otros miembros de la familia de los recién nacidos detectados mediante el cribado. La identificación de alteraciones de la FAO, en particular la MCAD, representa la principal ventaja para la ampliación del cribado mediante MS/MS en individuos de raza blanca.

Tabla 5. Resultados, grupos intervenidos y conclusiones de los autores

1er autor, año (referencia) país	Grupo cribado	Grupo comparación	Patologías cribadas mediante MS/MS	Resultados	Conclusiones de los autores
Waisbren, 2003 (53) EE.UU	n=50 niños afectados y sus padres Padres con niños con falsos positivos	n=81 niños no afectados, con resultado normal en el cribado, y sus padres	20 patologías no especificadas	50 niños detectados mediante el cribado. 33 niños detectados por la clínica. 94 falsos positivos en los niños cribados. La mediana de edad del diagnóstico fue menor en el grupo cribado (5 días vs. 4 meses) (p<0,001). Los niños con resultado normal en el cribado presentaron una menor edad que los falsos positivos (6 vs. 11 meses; p<0,001). El reconocimiento médico fue en todos los casos favorable al grupo de cribado neonatal: derivación a la unidad de cuidados intensivos (p<0,03), hospitalización durante los primeros seis meses de vida (p<0,02), síntomas al diagnóstico (p<0,001), complicaciones médicas (p<0,001), complicaciones neurológicas (p<0,01), intervención temprana (p<0,01), sonda de gastrostomía (p<0,01) y servicios especiales (p<0,001). El estado de desarrollo de los niños del grupo cribado presentó una mediana 14 puntos superior en la escala de desarrollo mental de Bayley (p=0,02) y 29 puntos superior en el índice de desarrollo motor (p<0,001).	Resultados preliminares indican que los niños cribados podrían experimentar menos problemas de salud y desarrollo y mejores funciones en diferentes aspectos de la vida diaria que los niños identificados por la clínica, ya que se observan menos de la mitad de niños hospitalizados, estancias hospitalarias más cortas, un 60% menos de problemas médicos y puntuaciones más elevadas en los test de desarrollo. Los padres del grupo cribado presentaron menos estrés y más satisfacción con el sistema sanitario, si bien los resultados falsos positivos generaron ansiedad en los progenitores, con el doble de probabilidad de que ingresasen en urgencias o de hospitalización que el grupo con resultados normales.

Tabla 5. Resultados, grupos intervenidos y conclusiones de los autores

1er autor, año (referencia) país	Grupo cribado	Grupo comparación	Patologías cribadas mediante MS/MS	Resultados	Conclusiones de los autores
Wilcken, 2003 (40) Australia	1998-2002 n=57 niños detectados mediante MS/MS	1974-1988 n=183 niños detectados mediante la clínica	31 patologías	La incidencia de las patologías en el periodo anterior a la implementación de la técnica de MS/MS fue de 6,6-9 casos por 100.000, mientras que la introducción del cribado neonatal mediante MS/MS elevó los diagnósticos a 15,7 por 100.000 (IC 95%: 11,9-20,4). La tasa que sufrió un mayor incremento fue la deficiencia de MCAD. El VPP global del test anormal fue del 10%, con diferencias entre los distintos metabolitos.	El cribado neonatal mediante MS/MS detecta más casos de ECM que los diagnosticados tras la presentación clínica. No está claro si los pacientes diagnosticados mediante cribado serán sintomáticos.
1er autor, año (referencia) país	Grupo cribado	Grupo comparación	Patologías cribadas mediante MS/MS	Resultados	Conclusiones de los autores
Yoon, 2005 (54) Corea del Sur	n=28 identificados mediante cribado MS/MS en recién nacidos	Sin grupo de comparación	35 patologías	Se detectaron 13 aminoacidopatías: 4 PKU clásica, 2 deficiencia de tetrahidrobiopterina, 3 citrulinemia, 1 tirosinemia, 2 jarabe de arce, 1 hiperhomocitrulinemia, 1 hiperamoniemia. 10 acidurias orgánicas: 4 aciduria propionica, 3 aciduria isovalérica, 1de 3-metilcronotilglicinuria y aciduria glutárica tipo I. 5 alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos: 3 LCHAD, 1 VLCAD y 1 SCAD.	La PKU parece ser la aminoacidopatía más frecuente en Corea y, dentro de las acilcarnitinas, la LCHAD. La información sobre las incidencias de las diferentes patologías es esencial para determinar qué patologías deben monitorizarse y controlarse y para realizar un protocolo adecuado desde los gestores de salud. La incidencia global total de 1/2.800 en los recién nacidos indica una subestimación de la incidencia de ECM antes de la implementación del MS/MS.

Tabla 5. Resultados, grupos intervenidos y conclusiones de los autores

1er autor, año (referencia) país	Grupo cribado	Grupo comparación	Patologías cribadas mediante MS/MS	Resultados	Conclusiones de los autores
Frazier, 2006 (50) EE. UU.	n=219 identificados mediante cribado	Sin grupo de comparación	31 patologías	Incidencia global de 23,3/100.000 recién nacidos. Se identificaron: 99 recién nacidos con alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos, 58 con acidemias orgánicas y 62 con aminoacidopatías. La deficiencias de MCAD y de 3-metilcrotonil-CoA de cadena media y las patologías del metabolismo de la fenilalanina fueron las más comunes. No se detectaron 6 casos mediante el cribado, que presentaron síntomas en la infancia pero de forma más tardía.	El programa encontró que el MS/MS es una herramienta analítica poderosa cuando es aplicada en el cribado neonatal. Su efectividad se ve maximizada cuando forma parte de un programa exhaustivo y se utilizan sistemas centralizados con transferencias rápidas entre los laboratorios, la confirmación diagnóstica, el tratamiento y la evaluación. El éxito del programa de cribado dependió de la existencia de un protocolo exhaustivo de seguimiento, de integración del laboratorio de Salud Pública y de los centros metabólicos en los recién nacidos identificados con la enfermedad.

Tabla 6. Resultados de la técnica de MS/MS en los estudios primarios recuperados

1er autor, año (referencia) país		Incidencia por 100.000 recién nacidos	Verdaderos positivos	Falsos positivos	Falsos negativos	Verdaderos negativos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Tasa de rellamadas (%)
Shigematsu, 2002 (42) Japón		10	11	581	1	101.606	91,66	99,43	2,02	99,99	0,58
Schulze, 2003 (41) Alemania	Global	41,7	106	851	4	249.39	96,36	99,66	11,31	99,99	0,38
	aminoacidemias	23,6	-	-	-	-	99,67	99,95	20,12	-	-
	Alteración de la FAO	9,6	-	-	-	-	100	99,90	8,57	-	-
	MCAD	6,4	-	--	-	-	100	99,88	25,81	-	-
	Acidurias orgánicas	6,8	-	-	-	-	100	99,87	5,09	-	-
Wilcken, 2003 (40) Australia		15,7	96	520	7	361.377	93,20	99,86	10	99,99	0,15
Yoon, 2005 (54) Corea del Sur		35,4	-	-		-	97,67	99,28	6.38	-	0,05
Frazier, 2006 (50) EE. UU.		23,3	58	51	0-4	239.306 - 239.302	93,55-100	99,98	53,00	99,99-100	0,05

IV.1.3. Otros documentos

• Taller de trabajo del National Newborn Screening and Genetics Resource Center de Estados Unidos (55)

En junio del año 2000, el National Newborn Screening and Genetics Resource Center de Estados Unidos realizó un taller de trabajo en el que participaron representantes de 50 entidades sanitarias, públicas y privadas, y de diferentes universidades, que abordaron diferentes aspectos del cribado neonatal mediante MS/MS (metodología del laboratorio, criterios de decisión, de calidad y de seguridad, protocolo de diagnóstico, manejo de los casos y evaluación del programa). El taller no llegó a un consenso respecto de qué patologías deberían ser incluidas en un programa de cribado neonatal ni incluyó recomendaciones acerca de enfermedades específicas detectadas mediante MS/MS.

En relación al diagnóstico y el tratamiento realizaron las siguientes propuestas:

- Para obtener las ventajas del cribado neonatal mediante MS/MS en aquellas enfermedades que se presentan en la primera semana de vida, es necesario disponer de un transporte rápido de las muestras al laboratorio, de manera que el tiempo desde el nacimiento hasta el diagnóstico, igual o menor de cinco días.

- Para todos los niños con sospecha de enfermedad metabólica, la prueba confirmatoria deberá realizarse antes del inicio del tratamiento, ya que éste podría ser inadecuado debido a lo infrecuente de este tipo de patologías metabólicas.

- Ante la carga emocional y económica que los resultados del cribado neonatal de ECM ejerce sobre las familias, los profesionales deberán proporcionar una información exhaustiva a los padres, tanto de la enfermedad como del tratamiento.

Con respecto a la evaluación del cribado neonatal mediante MS/MS indicaron que:

- La retención de las muestras podría ser esencial para determinar la tasa de falsos negativos, por lo que es necesario un almacenamiento correcto de las mismas.

- La deficiencia de MCAD, una de las enfermedades que requiere la utilización de MS/MS para su detección, cumple prácticamente todos los criterios para ser incluida en un programa de cribado neonatal, por lo que se recomienda la recopilación de datos adicionales a través de programas piloto. Además, el MS/MS ofrece también ciertas ventajas sobre los métodos tradicionales en la detección de la fenilcetonuria y otras aminoacidopatías.

- A pesar de que ciertos programas de cribado neonatal están siendo ampliados sin base científica, sus responsables deberían aplicar métodos de investigación epidemiológica sobre los mismos.

- Para evaluar la utilidad de un programa de cribado mediante MS/MS, deberían recolectarse datos a nivel nacional, referentes tanto a la realización como a los resultados del mismo. Ello requeriría el consenso de la definición de los casos y la estandarización de los puntos de corte.

- La recolección rutinaria de datos de un sólo programa probablemente sea insuficiente para evaluar los resultados a largo plazo del mismo. Sin embargo, la realización de cohortes prospectivas de pacientes con patologías raras, aunque es un método caro, proporciona datos verídicos sobre la incidencia y el pronóstico.

- La obtención de datos económicos correspondientes a los costes es esencial para analizar el coste-efectividad del cribado.

- Una perspectiva epidemiológica podría dar lugar a beneficios adicionales, como la definición de los datos mínimos esenciales y la mejora en la codificación de la información.

- La evaluación final de los programas de cribado neonatal será diferente según la perspectiva utilizada y así, la de los directores de los programas o la de los gestores de Salud Pública diferirá de la realizada por los padres de los niños afectados o el público en general. Los primeros se centrarán en la utilidad clínica y en los valores predictivos positivos y negativos del programa, mientras que los segundos lo harán fundamentalmente en los resultados del tratamiento, pudiendo tener expectativas no realistas debido su falta de información y experiencia en el cribado de estas patologías.

• Autti-Ramo et al (14), 2005

El objetivo de este informe era evaluar el cribado neonatal de ECM mediante MS/MS, como ayuda para la toma de decisiones sobre un nuevo programa de cribado ampliado en Finlandia. Para ello, un panel de expertos en neonatología, endocrinología pediátrica y química y genética clínica, basándose en la incidencia en Finlandia, la evolución natural de la enfermedad y el beneficio de la detección y el tratamiento tempranos, seleccionaron las siguientes cinco patologías: hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, deficiencia de la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, aciduria glutárica de tipo I y fenilcetonuria.

Teniendo en cuenta la incidencia estimada, consideraron que entre los 55.000 y 58.000 recién nacidos cribados anualmente en Finlandia se detectarían entre 5 y 10 niños con estas patologías, evitándose la muerte de un niño con hiperplasia suprarrenal congénita cada dos años, el tratamiento de un niño en una unidad de cuidados intensivos cada año y, cada 8 ó 9 años, se identificaría correctamente como mujer una niña diagnosticada como varón. Estimaron que, actualmente, el 40% de los niños con MCAD o LCHAD mueren en los primeros días o años, que el 30% tendrá discapacidad grave y otro 30%, disfunciones moderadas. La detección de la deficiencia de MCAD mediante el cribado haría que pudiesen llevar una vida normal entre 1 y 15 niños en cinco años y la de LCHAD, 1 ó 2 niños en dos años. Sin el cribado, más del 90% de los niños con acidemia glutárica tipo I morirían y el 10% tendría discapacidades graves. En cambio, con cribado y una terapia basada en la dieta, uno de cada cuatro niños tendría la oportunidad de una vida normal. También se prevendría el retraso mental de un niño con fenilcetonuria cada dos a cuatro años.

Los autores llegaron a las siguientes conclusiones:

- Para las enfermedades hereditarias aquí indicadas, el cribado es la mejor posibilidad de prevenir daños permanentes o la muerte.

- Para lograr los objetivos del cribado se necesita identificar todos los casos afectados, la aceptación de los padres respecto del riesgo de los falsos positivos, la posibilidad de llevar a cabo la prueba diagnóstica al día siguiente de recibir el resultado del cribado y el coste socialmente asumible.

• Watson et al, 2006 (6).

Ante la inexistencia de consenso entre los diferentes estados de EE. UU. en relación con cuáles deben ser las pruebas a realizar en un programa de cribado neonatal, el American College of Medical Genetics congregó a un grupo de expertos compuesto por profesionales de atención primaria y especializada, expertos en política sanitaria y en Salud Pública, etc. con la finalidad de realizar un protocolo y desarrollar los criterios para evaluar las diferentes patologías. Para ello, realizaron un análisis de la literatura científica sobre la efectividad del cribado neonatal y recopilaron opiniones de los expertos sobre el cribado de determinadas patologías, a raíz de lo cual desarrollaron recomendaciones y, finalmente, consideraron qué componentes del programa de cribado neonatal son críticos a la hora de conseguir los resultados esperados. Los criterios que utilizaron se agruparon en tres categorías principales para cada una de las patologías que se iban a evaluar, en función de la disponibilidad y las características de la prueba de cribado, la disponibilidad y la complejidad de los servicios de diagnóstico y la disponibilidad y la eficacia de los tratamientos.

Partiendo de toda esta información, las diferentes patologías fueron asignadas a tres categorías diferentes: 1) principales, 2) secundarias (enfermedades que forman parte del diagnóstico diferencial de una enfermedad de las consideradas principales) y 3) no apropiadas para el cribado neonatal (porque no existe una prueba de cribado disponible o presenta una evaluación pobre en diferentes criterios).

En total, participaron 292 expertos representativos del conjunto de la población de EE. UU. y de las diferentes áreas específicas de los programas de cribado neonatal. Evaluaron un total de 84 patologías, entre las que 29 fueron asignadas como principales (tabla 7): tres hemoglobinopatías relacionadas con un alelo Hb/S, seis aminoacidurias, cinco alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos, nueve acidurias orgánicas, seis enfermedades no relacionadas (hipotiroidismo congénito, insuficiencia de la biotinidasa, hiperplasia suprarrenal congénita, galactosemia clásica, hipoacusia y fibrosis quística). Veinte de las 29 patologías incluidas como principales pueden detectarse mediante MS/MS o HPLC. Del total de 84 patologías evaluadas, 27 no se consideraron en ese momento apropiadas para el cribado.

Tabla 7. Principales patologías seleccionadas por el American College of Medical Genetics

MS/MS			Otros procedimientos	
Acilcarnitinas		Aminoácidos		
9 AO	5 FAO	6 AA	3 Hb-patías	6 otras
IVA	MCAD	PKU	Hb SS	HC
GAI	VLCAD	MSUD	HB S/β-Th	BIOT
HMG	LCHAD	HCY	Hb S/C	CAH
MCD	TFP	CIT		GALT
MUT	CUD	ASA		HEAR
3MCC		TIR I		FQ
Cbl a,b				
PROP				
BKT				

AA: alteraciones del metabolismo de los aminoácidos; AO: alteraciones del metabolismo de los ácidos orgánicos;

FAO: alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos.

IV.2. Oferta de servicios de cribado neonatal en las diferentes comunidades autónomas españolas

En España existen 21 laboratorios o centros de cribado neonatal: cuatro se encuentran en Andalucía, dos en Aragón, dos en la Comunidad Valenciana y uno en cada una de las comunidades autónomas restantes. Todos los programas de cribado están bajo la tutela de las Consejerías de Sanidad respectivas, la mayoría de ellas en dependencia directa de las Direcciones Generales de Salud Pública. La captación es universal y se realiza en todos los centros sanitarios públicos y privados donde hay nacimientos (56).

Enfermedades incluidas

Todos los programas de cribado existentes realizan el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito y de hiperfenilalaninemias (HFA), con una cobertura para estas enfermedades del 99,7%. Además:

- en 7 comunidades autónomas se realiza el cribado neonatal de la fibrosis quística (FQ), con una cobertura global del 30,17% de los recién nacidos;
- en 5, el cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), con una cobertura global del 24,11%;
- en 4, el cribado neonatal de otras aminoacidopatías, con una cobertura global del 13,8%;
- en 3, el cribado neonatal de la anemia falciforme y otras hemoglobinopatías, con una cobertura global del 21,67%;
- en 3 comunidades autónomas se recogen muestras de orina sobre papel para el estudio de aminoácidos, y
- en 1 comunidad autónoma se realiza la detección precoz de la galactosemia (GALT) y de la deficiencia de biotinidasa (DB), y se utiliza la tecnología de espectrometría de masas en tándem para el cribado neonatal de trastornos de aminoácidos, ácidos orgánicos y oxidación de ácidos grasos, con una cobertura global del 4,44%.

En la siguiente tabla se muestran las enfermedades incluidas en los diferentes centros de detección precoz (**X**) hasta finales de 2005, así como las que se prevén incluir antes de que acabe 2007 (0**)** (56)**.**

Tabla 8. Enfermedades incluidas en los diferentes centros de detección precoz.

COMUNIDAD AUTÓNOMA	HC	HFA	HSC	FQ	Hbs	AA sangre	AA orina	DB	GALT	Enfermedades MS/MS
Andalucía	X	X								0
Aragón	X	X	X	X						
Asturias	X	X								
Baleares	X	X		X						
Canarias	X	X		0						
Cantabria	X	X								
Castilla La Mancha	X	X	X			X				
Castilla y León	X	X		X						
Cataluña	X	X		X						
Ceuta	X	X								

Tabla 8. Enfermedades incluidas en los diferentes centros de detección precoz.

COMUNIDAD AUTÓNOMA	HC	HFA	HSC	FQ	Hbs	AA sangre	AA orina	DB	GALT	Enfermedades MS/MS
Com. Valenciana	X	X			0					
Extremadura	X	X	X	X	X		X			
Galicia	X	X		X		X	X	X	X	X
Madrid	X	X	X	0	X					0
Murcia	X	X		0		X	X			0
Navarra	X	X								
La Rioja	X	X	X	X						
País Vasco	X	X								0

Puede observarse que:

- 11 comunidades autónomas no tienen previsto incorporar nuevas patologías en sus programas de cribado;
- 3 no prevén incorporar la fibrosis quística;
- 1 está valorando la posibilidad de incorporar la anemia falciforme y otras hemoglobinopatías;
- 2 tienen prevista la incorporación del MS/MS (una de ellas especifica la lista de enfermedades y la otra, únicamente que «servirá como referente en investigación sobre problemas metabólicos»);
- 2 comunidades autónomas prevén incorporar el MS/MS para realizar el cribado de hiperfenilalaninemias y defectos de la MCAD.

La estrategia de extracción de las muestras difiere entre las diferentes comunidades autónomas, ya que es única en 11 de ellas (Aragón, Canarias, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Extremadura, Galicia, Murcia, Navarra, La Rioja y País Vasco) y doble en cinco (Andalucía, Asturias, Cantabria, Comunidad Valenciana y Madrid). El tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la detección por el laboratorio variaba desde 6,0 hasta 22,9 días en las comunidades autónomas con extracción única. En las de extracción doble, la primera requería entre 5,8 y 11,2 días y la segunda, entre 12,0 y 18,4 días (56).

El número de recién nacidos a los que se les ha detectado una enfermedad endocrino-metabólica congénita en España y la incidencia de la patología en el año 2005 se muestra en la siguiente tabla. Las cifras se refieren a niños detectados, pero no existen datos sobre la confirmación clínica de estas detecciones ni sobre el seguimiento, puntos de suma importancia en la evaluación del programa de cribado.

Tabla 9. Número de casos detecados e incidencia en España en el año 2005

Enfermedad	Nº de casos	Incidencia
Hipotiroidismo congénito	239	1/2.000
Hiperfenilalaninemias	67	1/7.000
Hiperplasia suprarrenal congénita	8	1/13.900
Fibrosis quística	24	1/5.900
Anemia falciforme y otras hemoglobinopatías	443	1/230
Otras aminoacidopatías	10	1/5.100
Deficiencia de la biotinidasa	0	-
Galactosemia	2	1/10.500
Patologías detectadas por MS/MS	6	1/3.500

Datos del informe para el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud *Informe sobre la situación de los programas de cribado neonatal en España* (2006) (56)

- **Programa Gallego para la Detección Precoz de Enfermedades endocrinas y metabólicas en periodo neonatal (57).**

Desde el año 1992, la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad asumió la dirección y la gestión del Programa Gallego de Detección Precoz de Enfermedades Endocrinas y Metabólicas en periodo neonatal, del que se hizo cargo, a partir del año 2002, el Servicio de Programas Poblacionales de Cribado de la Dirección General de Salud Pública.

El objetivo general de este programa es el de evitar las discapacidades originadas por las enfermedades endocrinas y metabólicas presentes en el periodo neonatal y que son objeto de cribado por parte del programa. Como objetivos secundarios se establece:

- ofrecer una cobertura del 100%, es decir, garantizar que todos los neonatos de Galicia tengan acceso a la realización de las pruebas de cribado incluidas en el programa;

- obtener la participación de, por lo menos, el 98% de la población objetivo;
- disponer del resultado de las pruebas de cribado antes de 10 días desde la toma de la muestra, en el 95% de los participantes;
- garantizar a los niños participantes el acceso a un diagnóstico y un tratamiento adecuados, y
- disponer de un sistema de información y de control de calidad del programa apropiado.

La prueba de cribado consiste en la obtención y el análisis de una muestra de sangre y de orina al tercer día de vida del bebé, 48 horas después de haber iniciado la alimentación proteica. La remisión al laboratorio de referencia se debe realizar el mismo día de la toma de las muestras. Una vez completado el estudio analítico para cada recién nacido participante en el programa, es el propio laboratorio el que remite un informe de resultados, que se recibe en el domicilio del recién nacido antes de los 12 días de la fecha de envío de las muestras. En este sentido, el programa debe garantizar que los padres de los recién nacidos dispongan de la información adecuada sobre el programa.

Para facilitar la información entre los diferentes niveles que intervienen en el proceso y dada la complejidad del programa de cribado, se dispone de un programa informático con una aplicación específica compuesta de bases de datos relacionadas que permite la grabación de los datos administrativos y de las pruebas de laboratorio, la emisión de resultados e informes y el análisis de la actividad.

Los principales indicadores de la evaluación y la gestión del programa fueron:

1. El número de neonatos con prueba de cribado realizada.
2. Tasa de participación.
3. Número de neonatos con primera muestra no válida.
4. Indicador de primeras muestras analizadas con resultado negativo (normal).
5. Indicador de primeras muestras analizadas con resultado positivo.

6. Tasa de detección.

7. Valor predictivo positivo.

8. Indicador de demora entre la fecha de nacimiento y la toma de la muestra.

9. Indicador de demora entre la toma de la primera muestra válida y la entrada en el laboratorio.

10. Indicador de demora entre la fecha de entrada en el laboratorio y la fecha de obtención del resultado.

11. Indicador de demora entre la fecha de nacimiento y la confirmación diagnóstica e inicio del tratamiento.

• Resultados del programa durante el periodo 1995-2005

En los últimos 10 años, participaron en el programa 210.910 neonatos, lo que supone una tasa de participación muy elevada, con valores por encima del 99% en los últimos cuatro años. La toma de las muestras, tanto de sangre como de orina, se realizaron a los 6,4 días durante el periodo 1995-2002, plazo que consiguió reducirse hasta los cuatro días en el año 2005. El intervalo de tiempo entre la toma de la muestra y su recepción en el laboratorio fue de 5,03 días en el año 2005, observándose que el 95% de ellas se recibieron en el laboratorio en el plazo de 10 días desde su toma. En relación con las muestras no válidas, la proporción global durante el periodo 1995-2005 fue de 2,71%, si bien alcanzó el 4,40% en el año 2005. Analizando solamente las muestras válidas, la media de días de demora analítica fue de 2,65 en el año 2005 y de 2,26 días en 2004, y el 95% de las muestras estaban disponibles al sexto día de su recepción. En cuanto al resultado de las pruebas de cribado, el 90,79% de las muestras válidas que llegaron al laboratorio de referencia en el año 2005 tuvieron un resultado negativo, es decir, fueron normales, mientras que el porcentaje de muestras con resultado positivo o sospechoso para alguna de las enfermedades estudiadas fue del 9,21%. En las principales enfermedades, la confirmación diagnóstica y el inicio del tratamiento se realiza en el mismo día.

Espectrometría de masas en tándem

Galicia fue la primera comunidad autónoma que puso en marcha la técnica de MS/MS para el cribado neonatal, con el laboratorio de metabolopatías como el encargado de la puesta a punto de la técnica en julio del año 2000.

Las patologías detectadas por está técnica durante el periodo 2000-2005 se muestran en la tabla 10. En general, las tasas de detección de las enfermedades neonatales cribadas en el programa gallego se corresponden con las obtenidas en otros programas nacionales e internacionales.

Tabla 10. Casos detectados mediante MS/MS en el periodo 2000-2005.

	Casos (casos 2005)	Tasas
Acidemia glutárica tipo I	2	1/53.311
Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (HMG)	1	1/106.622
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)	3 (1)	1/35.541
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)	7	1/15.232
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)	3 (1)	1/35.541
Deficiencia de 3-metil-crotonil-CoA carboxilasa (MCC)	2 (1)	1/53.311
Hiperprolinemia	3 (1)	1/35.541
Hidroxiprolinemia	1	1/106.622
Acidemia propiónica	1 (1)	1/106.622
Acidosis láctica congénita	1 (1)	1/106.622
Deficiencia primaria de carnitina	1	1/106.622
Hipermetioninemia	2	1/53.311
Homocistinuria	1	1/106.622
5-Oxoprolinuria	1	1/106.622

Datos del Programa Gallego para la detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas en periodo neonatal. Resultados 1995-2005 (57).

Tabla 11. Casos detectados mediante otras técnicas diferentes al MS/MS			
	1995-2005	**1978-2005**	
	Casos (casos de 2005)	**Casos**	**Tasas**
Fenilcetonuria	17 (2)	35	1/14.626
Hipotiroidismo congénito	97 (16)	205	1/2.497
Cistinuria infantil	129 (4)	435	1/1.117
Deficiencia de biotidinasa	5	5	1/73.660
Alcaptonuria	0	1	1/512.125
Enfermedad de jarabe de arce	3	17	1/30.113
Galactosemia	6 (1)	13	1/39.383
Tirosinemia permanente	3	4	1/127.982
Acidemia metilmalónica	6	8	1/63.991
Diabetes mellitus	0	3	1/170.642
Dibásico aminoaciduria	0	1	1/512.125
Cistationinemia	0	1	1/512.125
Glucosuria	0	2	1/255.963
Situaciones benignas o transitorias			
Hiperfenilalaninemia	31 (5)	47	1/10.892
Hipertirotropinemia transitoria	41 (4)	133	1/3.849
Hipotiroidismo transitorio	2	8	1/63.991
Deficiencia parcial de biotinidasa	15	15	1/34.128
Acidemia metilmalónica transitoria	5	5	1/102.385
Tirosinemia transitoria	217 (18)	352	1/1.454

Datos del Programa Gallego para la detección de precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas en periodo neonatal. Resultados 1995-2005 (57).

V. Discusión

V.1. Aspectos metodológicos

V.1.1. Búsqueda sistemática de la bibliografía

El objetivo de este trabajo ha sido evaluar toda la información disponible acerca de la efectividad del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante la técnica de espectrometría de masas en tándem, sin ninguna restricción en cuanto a las patologías detectadas. Una de las recomendaciones de las guías metodológicas de realización de revisiones sistemáticas (58), de cara a evitar una duplicación innecesaria de investigaciones, es que se realice primero una búsqueda de las revisiones sistemáticas de calidad que aborden el tema de interés para, posteriormente, actualizarlas si es necesario. Por este motivo, nuestra búsqueda bibliográfica se realizó en dos fases: una primera búsqueda de revisiones sistemáticas sin límite temporal, y una segunda de estudios primarios, en las mismas bases de datos y con los mismos términos, con una limitación temporal acorde con la fecha de búsqueda de la revisión sistemática que se pretendió actualizar, que en nuestro caso fue la de Pandor et al de 2004 del NHS R&D Health Technology Assessment Programme (1).

V.1.2. Diseño de los estudios primarios

La revisión de la evidencia sobre la técnica de MS/MS confirma las reservas ya expresadas en documentos previos respecto de la calidad de los estudios disponibles, fundamentalmente en lo que se refiere al diseño metodológico, las variables de resultados, la población de estudio, la selección del proceso y la falta de estandarización de diferentes factores que podrían afectar los análisis de calidad del MS/MS y las pruebas de confirmación diagnóstica. Además, muchos presentan un tiempo de seguimiento muy corto, cuando está ampliamente reconocida la necesidad de un seguimiento a largo plazo para evaluar de forma adecuada el impacto del cribado sobre la morbimortalidad.

La mayoría de la evidencia recuperada proviene de estudios de cohortes prospectivos o retrospectivos llevados a cabo en el contexto de los programas de cribado neonatal de diferentes países (Reino Unido, Australia, Alemania, EE.UU. etc.) (1-3, 41, 42, 50, 54), debido a la dificultad de realizar

estudios prospectivos comparativos con un grupo control. Aunque estos trabajos observacionales aportan datos acerca de la incidencia, la sensibilidad y la especificidad de la prueba de cribado, no lo hacen acerca de resultados que permitan evaluar la efectividad clínica del cribado neonatal mediante MS/MS.

Una de las razones de la falta de ensayos clínicos aleatorizados sobre cribado neonatal de ECM es la rareza de estas patologías, por lo que es difícil incluir un número suficiente de niños que permita obtener robustez estadística en torno a los beneficios del cribado. Así, se ha estimado que para que un ensayo aleatorizado y controlado pudiese detectar en el Reino Unido una reducción del 50% en la muerte o la discapacidad producida por deficiencia de MCAD en dos años, requeriría cribar tres millones de bebés, que es el número de nacimientos en cinco años en ese país (59). Hay, además, otras razones de tipo ético que complican la realización de ECA y, así, diversos investigadores han mostrado su preocupación sobre el hecho de no administrar tratamiento a los casos positivos del grupo control, ya que consideran que el tratamiento precoz podría mejorar los resultados de la mayoría de los ECM detectados por MS/MS. Por último, es difícil obtener el consentimiento informado de los padres para este tipo de ensayos clínicos (60).

Tampoco se localizaron ensayos clínicos que abordasen el tratamiento de los diferentes ECM. Aunque algunos estudios observaron la eficacia de los mismos, su calidad metodológica era baja, lo que dificulta evaluar adecuadamente la relevancia de los resultados.

V.2. Resultados

V.2.1. Incidencia de la enfermedad

Antes de implementar un programa de cribado es necesario realizar un estudio piloto en el área de implantación del mismo para conocer la verdadera incidencia de los diferentes ECM (14). No obstante, el establecimiento de esta incidencia no es tarea fácil, ya que no se conoce el espectro clínico completo de estas raras patologías, no estando bien descritas en la literatura, desconociéndose su evolución natural y su tratamiento y existiendo diferentes mutaciones incluso para las formas clásicas (55). Además, las diferentes patologías presentan rangos de gravedad variables, y, por ejemplo, la variante más leve de una determinada patología sólo es reconocida cuando el niño afectado sufre un determinado estrés. Este tipo de variante y la de "aparición retardada" son las que tienen una mayor probabilidad de no ser detectadas mediante el cribado (55) .

V.2.2. Sobre la técnica de MS/MS

Hasta hace poco tiempo, la disponibilidad de la tecnología era un factor limitante a la hora de determinar qué enfermedades podrían incluirse en un programa de cribado. Sin embargo, en la actualidad, el desarrollo de tecnologías como el MS/MS ha hecho posible la detección de múltiples patologías de forma simultánea mediante una única prueba de cribado. Todo esto no ha hecho más que introducir incertidumbre sobre las enfermedades candidatas a la inclusión, aunque no debe olvidarse que un programa de cribado conlleva mucho más que la mera disponibilidad de una prueba de cribado eficaz.

Un aspecto importante es que la introducción del MS/MS requiere la introducción de recursos con un coste elevado, con la necesidad de apoyo tecnológico para la interpretación, el seguimiento y la evaluación de los resultados, y personal entrenado en aspectos clínicos y de laboratorio (55). Respecto a los costes económicos, los análisis realizados mediante modelos indicaron que la sustitución de las tecnologías actuales por la de MS/MS podría considerarse coste-efectiva si ésta se utiliza para la detección conjunta de la fenilcetonuria y la deficiencia de MCAD (1). Es importante señalar que el resultado del análisis económico se basa en la utilización de entre 50.000 y 60.000 muestras por año y cada unidad tecnológica de MS/MS y que es prácticamente nula la probabilidad de ahorro de costes con volúmenes inferiores a 20.000 muestras (1).

Otro aspecto a tener en cuenta es que los procedimientos analíticos del MS/MS están en constante evolución, por lo que es necesario evaluarlos de forma rigurosa antes de su implantación (5). En este sentido, es de suma importancia disponer de protocolos estandarizados de la técnica de MS/MS, desde el establecimiento del momento de la toma de la muestra de sangre hasta los puntos de corte adecuados para cada metabolito, de manera que los falsos positivos puedan reducirse al máximo y se asegure una sensibilidad y una especificidad adecuadas en la detección de los diferentes ECM.

• Momento de la toma de muestras

La edad del recién nacido a la hora de la toma de muestras es un parámetro muy importante, que puede afectar a la sensibilidad y la especificidad de la prueba de cribado, ya que las concentraciones de los diferentes metabolitos varían a lo largo del tiempo (1). A pesar de que la toma de muestras para los aminoácidos y las acilcarnitinas se realiza a las 72 horas de vida en la mayoría de los diferentes programas de cribado neonatal, no se ha logrado un acuerdo generalizado sobre el momento en que hay que efectuarla, por

lo que en unos protocolos se realiza entre el primer y el tercer día (22), en otros al séptimo día (41) o, incluso, entre los 6 y los 14 días (1). Es preciso tener en cuenta que una obtención temprana de las muestras podría facilitar la administración precoz del tratamiento y mejorar así su efectividad, pero podría llevar también a la necesidad de reorganizar y mejorar la infraestructura necesaria para el manejo y seguimiento clínico de estos pacientes. (1). Así, muchos ECM presentan una pronta aparición tras el nacimiento, lo que requiere disponer de una infraestructura adecuada que asegure la rapidez tanto del diagnóstico confirmatorio como del inicio del tratamiento. También es de interés tener en cuenta a los recién nacidos prematuros con peso inferior a 1,5 kg, que podrían presentar falsos marcadores metabólicos indicativos de errores congénitos del metabolismo. Por último, un punto importante en los programas de cribado es el correcto almacenamiento de las muestras residuales, por lo que es crucial la existencia de políticas y procedimientos que las protejan de una utilización inadecuada (55).

• Puntos de corte

Existe una amplia variabilidad tanto en los puntos de corte como en los algoritmos diagnósticos utilizados por los diferentes estudios. Se ha observado, además, una elevada variabilidad en las definiciones usadas por los diferentes estudios, ya que unos muestran el punto de corte en percentiles, otros en concentraciones del compuesto y otros en derivaciones estándar en relación a la media (1).

Para el CDC (Centers for Disease Control and Prevention*)* (55), los puntos de corte deberían comunicarse como medidas estadísticas (percentiles, medias y derivaciones estándar) y establecerse por consenso de especialistas en enfermedades metabólicas, teniendo en cuenta la metodología empleada en la determinación, la enfermedad cribada y la población. Estos valores deberían ser ajustados posteriormente, tanto por arriba como por abajo, a medida que se efectúen reevaluaciones periódicas o se produzcan cambios tanto en la metodología como en la población a la que va dirigida.

Por último, también habría que tener en cuenta otro posible reto para el diagnóstico definitivo de los errores congénitos del metabolismo, como es la existencia de personas con diferentes niveles de gravedad de una determinada patología y diferentes variaciones en las manifestaciones clínicas, lo que presenta un desafío a la hora de concretar los puntos de corte y minimizar la frecuencia de falsos positivos (55).

• Sensibilidad, especificidad y VPP

La heterogeneidad de los estudios puede observarse en las diferentes características de las poblaciones utilizadas en los cribados, la edad en la toma de la muestra, la elección de los marcadores metabólicos, los puntos de corte y las pruebas de confirmación diagnóstica, algo que puede influir tanto en la sensibilidad como en la especificidad del MS/MS y limitar la comparación entre los diferentes estudios. Esta heterogeneidad puede explicar también la variabilidad observada en los VPP y facilitar la aparición de resultados falsos positivos y negativos (1).

En líneas generales, los valores de sensibilidad, especificidad y VPP del MS/MS varían ampliamente en función del ECM que se pretende detectar. Atendiendo a los resultados globales, se han comunicado datos de sensibilidad que oscilan entre el 91,66% (42) y el 100% (50), de especificidad entre el 99,28% (54) y el 99,98% (50) y de VPP desde el 2,02% (42) al 53% (50).

La revisión sistemática del NHS R&D Health Technology Assessment Programme de 2004 (1) indica que la sensibilidad y la especificidad del MS/MS en el cribado neonatal de los diferentes errores congénitos del metabolismo son limitadas, excepto para la deficiencia de MCAD. Así, datos prospectivos de varios programas de cribado neonatal de diferentes países (Australia, Alemania y EE. UU.) y datos retrospectivos del Reino Unido han indicado una sensibilidad y una especificidad del 100% para la deficiencia de MCAD mediante espectrometría de MS/MS. En esta misma línea, tanto Schulze et al (41) como Tran et al (35), observaron para la MCAD una sensibilidad del 100%, una especificidad del 99,99%, un VPP del 51% y un VPN del 100%. Incluso, algunos autores obtuvieron valores de VPP superiores al 80% para la deficiencia de MCAD (61). De igual forma, el MS/MS es altamente sensible y específico para la fenilcetonuria (1), con valores que se sitúan entre el 93% y el 100% y entre el 98% y el 100%, respectivamente (5).

Como ya hemos señalado, se observó una elevada variabilidad para los VPP, incluso existiendo pequeñas diferencias en la incidencia del ECM entre los diferentes estudios. Por otra parte, la dificultad en la detección y la diferenciación de determinadas patologías, como la tirosinemia transitoria, la deficiencia de liasa argininosucinica, la deficiencia de glutaril CoA deshidrogenasa, o metabolitos como el cociente de propionilcarnitina a acilcarnitina, benefician los resultados falsos positivos (1). Es posible que la sensibilidad y el VPN estén sobrestimados, ya que, en los programas de cribado, la prueba de referencia para confirmar el diagnóstico se realiza sólo en aquellos pacientes con resultados positivos, por lo que no se puede confirmar la propor-

ción de falsos negativos (5). Este tipo de resultados son costosos e implican pérdidas de enfermedades potencialmente detectables, que pueden minar de forma seria el programa de cribado. Además, una tasa elevada de falsos positivos podría incrementar el coste del programa de cribado y dar lugar a una carga emocional en los padres que reciben la noticia de la necesidad de repetir la prueba. Sin embargo, como conclusión, hay que decir que el MS/MS ha mostrado tener una elevada sensibilidad y especificidad en relación a los métodos convencionales de cribado y reduce, por tanto, de la tasa de falsos positivos y el número de muestras repetidas (33). No obstante, la sensibilidad última del MS/MS dependerá de las tasas de falsos positivos que se puedan tolerar, tanto desde el punto de vista global como en el ámbito cada patología. Este nivel de tolerancia, a su vez, estará basado en la gravedad de cada enfermedad y en la urgencia de instaurar un tratamiento precoz (62).

V.2.1. Sobre el cribado neonatal con espectrometría de masas en tándem

Evaluar la evidencia existente sobre los diferentes ECM y, más concretamente, sobre su idoneidad para ser cribados en los recién nacidos, es de gran complejidad. Existen limitaciones en relación con los datos disponibles, y pueden darse sesgos debido a la naturaleza de estas patologías, que en muchos casos son muy raras y presentan una etiología genética múltiple, y a sus diversos rangos de gravedad (6).

Desde hace algunos años, la posibilidad de realizar pruebas múltiples con nuevas tecnologías como el MS/MS incrementa el número de patologías que pueden detectarse en un cribado neonatal. No obstante, la pregunta que habría que realizarse es si deberían identificarse cuando, por ejemplo, no existe un tratamiento eficaz. Sin embargo, antes de poner en marcha un programa de cribado, es importante poder asegurar la derivación de los pacientes con resultados positivos a centros especializados, nutricionistas, trabajadores sociales, consejeros genéticos, etc., y su acceso al tratamiento adecuado, algo que puede suponer un reto desde los puntos de vista logístico y financiero para los gestores sanitarios (55). También es preciso tener en cuenta la proporción de pacientes que nunca desarrollarán la enfermedad de forma sintomática, de forma que todos los niños cribados a los que se les detecte la enfermedad serán considerados de riesgo y necesitarán ser monitorizados y tratados al menos durante los primeros años de su vida (1).

En los últimos años, la espectrometría de masas en tándem se ha ido introduciendo de forma muy dispar en los diferentes países y es utilizada

para diferentes paneles de enfermedades. Así, en el Reino Unido, el MS/MS se utiliza de forma rutinaria en muchos laboratorios para el cribado de la fenilcetonuria, pero no está permitido para otras patologías (salvo en los centros que participan en el estudio piloto de determinación de MCAD). Alemania tiene una amplia experiencia en la utilización del MS/MS para un amplio abanico de enfermedades, aunque el Ministerio de Sanidad ha reducido recientemente de forma considerable el panel de enfermedades a cribar e, incluso, ha dado la instrucción de suprimir y no dar los resultados de otros posibles diagnósticos (63). Sin embargo, y como contraste, el informe del American College of Medical Genetics recomienda el cribado de un amplio número de enfermedades, incluyendo alguna de muy baja incidencia o de desconocida significación clínica (6).

Puede verse, pues, la existencia de dos puntos de vista ante la ampliación de los programas de cribado neonatales: la perspectiva de la salud pública, que defiende el seguimiento de criterios estrictos, y la perspectiva de muchos clínicos, que consideran esencial poder llegar al diagnóstico de patologías incluso en ausencia de tratamientos eficaces. En este sentido, hay autores que consideran que los criterios enumerados en su día por Wilson y Jungner (10) tienen numerosas limitaciones en el contexto del cribado neonatal con espectrometría de masas en tándem, particularmente si se consideran como requerimientos esenciales para definir un cribado como aceptable. Así, se plantea como necesario el disponer de un tratamiento efectivo para la enfermedad cribada, pero muchos padres valoran enormemente un diagnóstico precoz para su hijo incluso si no existe un tratamiento efectivo (64).

• Efecto sobre la morbimortalidad

Con respecto a la efectividad de los programas de cribado mediante MS/MS sobre la morbimortalidad, las diferentes revisiones sistemáticas observan beneficios con la introducción del cribado de la fenilcetonuria y de la deficiencia de MCAD (1, 33, 34), (5, 14, 35), pudiendo incluirse también la acidemia glutárica tipo I (1, 34), (14) y la tirosinemia tipo I (5), aunque en estos casos la evidencia no está del todo clara. Respecto del resto de ECM, el conocimiento actual no apoya su inclusión en un programa de cribado neonatal.

La mayoría de los estudios primarios no comunicaron datos de efectividad clínica de los programas de cribado y sólo el realizado por Waisbren et al (53) observó que los niños cribados presentaban resultados más favorables en relación con la derivación a cuidados intensivos y la hospitalización durante los primeros seis meses, además de que presentaban menos compli-

caciones médicas y puntuaciones más elevadas en los test de desarrollo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que sólo realizaron un año de seguimiento y que los autores no especificaron en qué patologías en concreto se observaron estos beneficios, sino que sólo aportaron los datos de forma global.

La incertidumbre existente en el diagnóstico precoz de muchos ECM complica de forma importante a los responsables sanitarios la decisión de implantar un determinado programa de cribado neonatal (55). Además de otros factores comentados anteriormente, el cribado debería garantizar completamente la detección de todos los casos de la patología cribada y minimizar al máximo el tiempo necesario para llegar al diagnóstico correcto, tanto si es positivo como negativo. Es preciso, además, proporcionar una información clara y de calidad sobre todo el proceso del cribado neonatal, evitando de esta manera el miedo y la ansiedad de los padres, informando también sobre los falsos positivos, la consanguinidad, las enfermedades recesivas, etc.(1).

Por último, la evidencia existente sobre los programas de cribado aporta información objetiva sobre distintos aspectos de las enfermedades a cribar, como son la incidencia, la eficacia del tratamiento y la confirmación diagnóstica. Sin embargo, otras cuestiones presentan aspectos subjetivos que pueden requerir otras consideraciones distintas de las meramente científicas, o pueden ser percibidas de forma diferente en función de si una comunidad es científica o no, a lo que se suman, incluso, diferencias de puntos de vista entre de los propios profesionales (6).

V.3. Sobre la situación de los programas de cribado neonatal en España

En España, el primer cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas congénitas se realizó en Granada en 1968. Diez años después, el Ministerio de Sanidad estableció el Programa de Detección Precoz Neonatal de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo Congénito y, a partir de 1979, se organizó de forma práctica el Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad. Posteriormente, las diferentes comunidades autónomas desarrollaron nuevos programas y actividades de cribado, si bien sin ninguna coordinación entre ellas.

Actualmente, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud ha constituido un grupo de trabajo formado por responsables de estos programas en cada comunidad autónoma y el Área de Promoción de la Salud

de la Dirección General de Salud Pública, con el objetivo de «proceder a un análisis de la situación de las actividades de cribado neonatal y realizar propuestas de mejora y optimización».

En 2006, se elaboró un informe para el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (56) en el que, mediante un cuestionario, se recopiló información sobre la situación actual de los programas de cribado en España y cuyas conclusiones fueron las siguientes:

- Los programas de cribado neonatal en España necesitan una revisión interna, que debería orientarse hacia la equidad, la eficiencia y la Salud Pública.

- La denominación única del programa ayudaría a su identificación poblacional y a la visualización y percepción de sus beneficios.

- La documentación del programa debería incluir:

  - El marco y el compromiso institucional frente a la ciudadanía.

  - La documentación apropiada del proceso para garantizar la calidad.

  - Una información adecuada a la población.

- Los programas deben contener documentos escritos en los que se reflejen las dependencias orgánicas, técnicas, los objetivos previstos, los indicadores y las administraciones responsables de la financiación y la evaluación periódica de estos programas.

- Los niños nacidos en España acceden a diferentes detecciones según su lugar de nacimiento. Todas las comunidades autónomas detectan el hipotiroidismo congénito y la hiperfenilalaninemia.

- Todos los laboratorios de cribado están suscritos a sistemas de evaluación externa de la calidad.

- Es conveniente una puesta en común de los indicadores de resultados y de calidad de estos programas en todas las comunidades autónomas.

- La cobertura universal del programa permite tener una base de datos de todos los recién nacidos en las comunidades autónomas, que abastece a los demás sistemas de información sanitarios para calcular

las coberturas y acceder a las familias para recordar los calendarios infantiles. Los registros del programa podrían ampliarse y optimizarse como registros perinatales y para la salud pública.

- Mantener la calidad y las metas del programa requiere la disposición de los recursos humanos suficientes. La motivación de los profesionales no es suficiente para mantener los tiempos de detección y tratamiento en los rangos óptimos.

- Los beneficios sanitarios y sociales de la detección del hipotiroidismo congénito y la hiperfenilalaninemia están claramente establecidos. La detección de otras enfermedades que cumplan los criterios actuales de detección también resulta efectiva.

Respecto a la espectrometría de masas en tándem en España, y como ya hemos visto, únicamente está implantada en Galicia desde julio de 2000, aunque está prevista su incorporación en las comunidades de Andalucía, Madrid, Murcia y País Vasco.

V.4. Aspectos éticos y legales del cribado neonatal

Todo programa de cribado neonatal debería garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos (cobertura del 100%), con la participación informada de los padres. De igual forma, se deben garantizar la protección de la confidencialidad y la integración de unidades de seguimiento que aseguren el tratamiento de todas las enfermedades cribadas, como requisitos fundamentales para el cumplimiento eficaz de los objetivos del programa y la obtención de beneficios asociados. El propósito de los análisis utilizados en el cribado neonatal es identificar a todos los neonatos que puedan tener la enfermedad y clasificarlos respecto a la probabilidad de que tengan un trastorno concreto en una población aparentemente sana, con un mínimo aceptable de resultados falsos positivos. Es importante resaltar que las pruebas de cribado neonatal no son procedimientos de diagnóstico. Los recién nacidos con resultados positivos requerirán procedimientos diagnósticos posteriores, y para ello se debe contar con el apoyo de clínicos especializados en el diagnóstico y el tratamiento de cada una de las enfermedades sometidas a cribado neonatal. Por tanto, es de suma importancia indicar que el cribado neonatal no debe identificarse sólo con un procedimiento de laboratorio, en el que se detecta una enfermedad, sino con una actividad multidisciplinar cuya coordinación con el sistema sanitario asistencial resulta imprescindible para asegurar su eficacia y eficiencia (65).

El beneficio principal de un programa de cribado neonatal es la prevención de discapacidades asociadas a la enfermedad. Por ello, se recomienda realizar el cribado neonatal de las enfermedades en las que se haya demostrado claramente el beneficio de la detección temprana para el recién nacido. Son pocas las enfermedades que cumplen con los criterios clásicos establecidos por la Organización Mundial de la Salud (10) para ser objeto de cribado neonatal. Fundamentalmente, estos criterios se podrían resumir en cincos puntos (65):

1. La enfermedad da lugar a mortalidad o a una morbilidad grave (mental y física), si no se diagnostica en el periodo neonatal.

2. La enfermedad no se detecta clínicamente por un simple examen físico en el periodo neonatal.

3. Hay un tratamiento efectivo disponible.

4. La enfermedad tiene una incidencia relativamente alta (> 1/10.000-15.000 recién nacidos).

5. Hay un procedimiento analítico de cribado rápido, fiable y de bajo coste.

También deben valorarse otros criterios de inclusión de nuevas enfermedades, como son la reducción de la mortalidad, una mayor y mejor supervivencia, mejor estado de salud de la población afectada por una determinada enfermedad, etc. Así, las dos únicas patologías para las que hay un consenso total respecto a su inclusión en los programas de cribado neonatal son las hiperfenilalaninemias y el hipotiroidismo congénito (65).

En lo que respecta al cribado de enfermedades metabólicas raras, su objetivo principal es facilitar una mayor calidad y expectativa de vida a los niños afectados, teniendo también en cuenta el impacto que estas enfermedades produce sobre los padres, los hermanos e incluso otros familiares.

En la actualidad, la existencia de tecnologías que permiten la identificación de múltiples patologías ofrece la oportunidad de ser incluidas en protocolos de investigación, ya que los criterios que deben utilizarse para incluir una enfermedad en un programa de cribado neonatal obligatorio no son exclusivamente científicos o clínicos, sino que llevan también aparejadas cuestiones legales, sociales, políticas y éticas (6). Así, la inclusión de nuevas enfermedades en un cribado neonatal dependerá, entre otros aspectos, de la propia enfermedad, de su incidencia en una determinada región, de los

resultados previos del estudio piloto, que deberá incluir un estudio coste-beneficio, y de las prioridades establecidas en materia de Salud Pública. No se debe iniciar el cribado neonatal de una enfermedad si las ventajas de una detección temprana para el neonato no están claramente definidas y sin que haya garantías de la adecuada provisión, a todos los casos detectados, de un diagnóstico, un seguimiento y un tratamiento correctos por parte del sistema sanitario asistencial (65).

El comité de ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (66) publicó en el año 2006 una serie de recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado para enfermedades raras. En él, recomiendan que todo programa de cribado debe someterse a un proceso de validación que demuestre su eficacia en condiciones semejantes a aquellas en que vaya a desarrollarse en la práctica, advirtiendo que la oferta de intervenciones de cribado cuya eficacia no esté demostrada es maleficente. Asimismo, y para garantizar el nivel de calidad adecuado y su mantenimiento, todo programa de cribado debería hacer explícitos los planes de formación continuada de los profesionales que vayan a participar en él. También abordaron la necesidad de diferenciar entre la investigación y la intervención, indicando que un programa de cribado en fase de investigación debe expresar claramente este carácter, junto al hecho de que todavía no hay seguridad sobre los beneficios que pueda aportar al individuo que participe. En el anexo 5 se detallan todas estas recomendaciones (66).

• Consentimiento informado

Respecto a este tema, el Instituto de Enfermedades Raras (66) indicó que es un deber de los responsables del programa de cribado obtener el consentimiento informado, que tiene que ser por escrito cuando se trate de enfermedades no tratables o no prevenibles, o cuando los beneficios sean escasos o inciertos. Asimismo, si el cribado precisa muestras biológicas, los sujetos deberán ser informados tanto del proceso de recogida como de su almacenamiento.

Existe una controversia en relación a si el cribado debe realizarse de forma voluntaria u obligatoria. El informe de la OMS sobre aspectos de genética médica (67) declaró que los recién nacidos deberían tener una especial protección mediante cribado obligatorio, cuando el diagnóstico precoz y el tratamiento presenten claros efectos favorables sobre los resultados, como es el caso de la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito. Según algunos autores, el cribado no debería ser obligatorio si su principal finalidad

es la de identificar y aconsejar a los padres de su condición de portadores para futuros embarazos (como es el caso de la distrofia muscular Duchenne) (33). Respecto al consentimiento informado en estas enfermedades consideradas por la OMS como de cribado obligatorio, existen personas contrarias a solicitarlo, ya que la negativa de los padres a realizar el cribado podría perjudicar al niño, mientras que los que apoyan el consentimiento informado expresan su preocupación sobre los resultados de los falsos positivos y la persistencia de la ansiedad y el estigma que puede producir (33).

• La información a los padres

La información aportada deberá mencionar la naturaleza voluntaria de la participación, la validez y la fiabilidad de las pruebas diagnósticas de primer y segundo nivel, la probabilidad de obtener falsos positivos y, por lo tanto, la inquietud a que puedan verse sometidos los padres hasta que se confirme o descarte el diagnóstico. Los resultados falsos positivos y el retraso en la confirmación de la prueba diagnóstica son factores que causan ansiedad, estrés y problemas psicosociales en los padres que pueden deteriorar la interacción con el recién nacido, por lo que es muy importante que la finalidad y los límites del cribado sean explicados a los padres exhaustivamente y de antemano y que la prueba de diagnóstico se organice sin retraso (14). También se deberá informar sobre las posibilidades de prevención o tratamiento de la enfermedad una vez diagnosticada y las posibles incomodidades y acontecimientos adversos de las medidas diagnósticas, preventivas o terapéuticas que el programa conlleva. Diferentes estudios han indicado la relación existente entre la cantidad y la calidad de la información que se aporta a los padres y la ansiedad que éstos pueden sufrir. Una información proporcionada correctamente y en el momento adecuado ayuda a muchos padres a comprender la variedad de enfermedades cribadas y el proceso que conlleva, lo que reduce tanto la ansiedad como la insatisfacción con el proceso de cribado (53).

Si se está solicitando la participación en un proyecto en fase de investigación, deberá mencionarse también que las incertidumbres no se aclararán hasta que la investigación haya terminado (66). El hecho de que el conocimiento sobre el tratamiento sea escaso, o incluso nulo para algunas patologías, puede llevar a un aumento del estrés de los familiares, si bien esta información debe darse de forma temprana, ayudando a la familia a conocer la enfermedad y evitando la administración de terapias no adecuadas (6).

Aunque las pruebas de cribado están diseñadas para detectar a los neonatos con enfermedades metabólicas, algunas de ellas podrían identificar

únicamente portadores o individuos que nunca presentarán sintomatología clínica. Así, del 15 al 35% de los niños con MCAD nunca desarrollarán los síntomas de la enfermedad, y no se puede predecir en qué niños ocurrirá y en cuáles no. Las consecuencias potenciales del diagnóstico para estos grupos asintomáticos son la ansiedad sobre el riesgo de hipoglicemia de forma temprana durante la infancia y los efectos adversos de un tratamiento no garantizado (35).

• Aspectos legales

A continuación se cita el marco legal para el desarrollo del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo:

- La Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal Boletín Oficial del Estado nº 298, (14 de diciembre de 1999) (68).

- 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 Boletín Oficial del nº. 274, (15 de noviembre de 2002) (69).

- Ley 3/2001, de 28 de mayo, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes Diario Oficial de Galicia nº 111 (28 de mayo de 2001) (70).

- La Declaración Internacional sobre los datos genéticos humanos de la Unesco, aprobada (por unanimidad y por aclamación) en la 32ª sesión de la Conferencia General de la UNESCO, el 16 de octubre de 2003. Disponible en www.diariomedico.com (fecha de acceso: 11 de diciembre de 2006) (71).

- Recomendaciones de la Unión Europea sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos. Comisión Europea. Dirección General de Investigación. Unidad de Comunicación. [fecha de acceso: 11 diciembre 2006] Disponible en: http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_es.pdf) (72).

- Ley de Ordenación Sanitaria de Galicia (Losga) en su artículo 133.2: «los menores, los mayores dependientes, (...), los pacientes diagnosticados de enfermedades raras o de baja incidencia poblacional

(...) en tanto que colectivos que deben ser objeto de especial atención por las administraciones sanitarias competentes, tienen derecho a actuaciones y programas sanitarios específicos y preferentes, que se ejecutarán a través de los centros, servicios y establecimientos de la red gallega de atención sanitaria y de utilización pública» (73).

V.5. Registro de casos del cribado de enfermedades metabólicas en el periodo neonatal

Los registros de casos son herramientas de extraordinaria utilidad como fuentes de conocimiento de determinados problemas de salud, especialmente en aquellas patologías en que la baja incidencia favorece la dispersión de la información, como ocurre en los errores congénitos del metabolismo.

Una vez confirmado el diagnóstico de un ECM y establecido el tratamiento oportuno, es prioritario realizar un seguimiento periódico de los pacientes que, en muchos casos, deberá prolongarse a lo largo de toda la vida. En este sentido, la implantación de un registro de casos cubriría las necesidades informativas respecto de la incidencia, la evolución, la supervivencia y otros aspectos relacionados con el cribado de enfermedades metabólicas en el periodo neonatal. Para ello, el registro debería recoger los datos de todos los nuevos casos, realizar un seguimiento activo de los mismos y disponer de un sistema de recuperación de la información con fines asistenciales, docentes y de investigación. Respecto al seguimiento, deberían establecerse una serie de indicadores, específicos de cada patología, que permitiesen vigilar la evolución de los niños afectados de ECM, así como instrumentos de medida para valorar la eficacia de las medidas terapéuticas instauradas.

Hay que destacar en este sentido, la puesta en marcha, en 2004, del Sistema de Información de Enfermedades Raras de Extremadura (74) y la creación del fichero de datos de carácter personal denominado Registro de Enfermedades Raras y Banco de Muestras, del que es responsable el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, dependiente del Instituto de Salud Carlos III, (75) que contempla la inclusión de datos de identificación y de salud, como la historia clínica, los diagnósticos y sus procedimientos, tratamientos, marcadores biológicos de susceptibilidad genética y bioquímica y localización de las muestras biológicas.

V.6. Limitaciones de la presente revisión sistemática

La principal limitación de este documento radica en la calidad de los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas existentes y en la escasa información respecto de la efectividad a largo plazo de los programas de cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo sobre la morbimortalidad de los pacientes.

En esta revisión no se ha realizado una evaluación individual de cada patología ni de las características técnicas respecto a la puesta a punto o los diferentes puntos de corte de cada metabolito analizado. Por último, no se ha abordado el análisis de coste-efectividad de la espectrometría de masas en tándem en el cribado neonatal de ECM.VI. Conclusiones

- A pesar de la existencia de revisiones sistemáticas, existen reservas sobre la calidad de los estudios que abordan la detección de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS, fundamentalmente en lo que se refiere al diseño metodológico, las variables de resultado, la población de estudio, los umbrales del punto de corte, las pruebas de confirmación diagnóstica y el periodo de seguimiento, lo que hace difícil la comparación entre los estudios y obliga a que no se puedan emitir conclusiones definitivas y categóricas acerca de los diferentes aspectos evaluados.

- Teniendo en cuenta lo anterior, los estudios disponibles nos muestran que el MS/MS dispone de potencial para la detección simultánea de un amplio rango de errores congénitos del metabolismo y ha mostrado ser una técnica rápida y altamente sensible y específica para el grupo de las alteraciones aminoacídicas y de las acilcarnitinas. Sin embargo, la decisión de incluir una determinada patología en un programa de cribado neonatal debe basarse, además de en consideraciones tecnológicas, en la capacidad del cribado de alterar de forma favorable el pronóstico de la enfermedad tras su detección y su intervención de forma precoz.

- En este sentido, la espectrometría de masas en tándem ha mostrado una elevada sensibilidad y especificidad en la detección de la deficiencia de MCAD y de la fenilcetonuria, por lo que éstos son los mejores candidatos para ser incluidos en un programa de cribado ampliado mediante MS/MS. Existen dudas respecto de la acidemia glutárica tipo I y la tirosinemia tipo I y no hay pruebas que apoyen la inclusión del resto de los errores congénitos del metabolismo.

- Un programa de cribado neonatal ampliado deberá tener en cuenta que su principal beneficio es la prevención de discapacidades asociadas a la enfermedad, por lo que debe garantizarse la adecuada provisión de un diagnóstico, un seguimiento y un tratamiento correctos por parte del sistema sanitario, en todos los casos detectados. Por último, no deberá obviarse proporcionar una adecuada información, no sólo acerca de los beneficios que se esperan alcanzar con el programa de cribado, sino también de la naturaleza voluntaria de la participación en el programa, de la validez y la fiabilidad de las pruebas diagnósticas y de la probabilidad de obtener falsos positivos y negativos.

VI. Conclusiones

- A pesar de la existencia de revisiones sistemáticas, existen reservas sobre la calidad de los estudios que abordan la detección de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS, fundamentalmente en lo que se refiere al diseño metodológico, las variables de resultado, la población de estudio, los umbrales del punto de corte, las pruebas de confirmación diagnóstica y el periodo de seguimiento, lo que hace difícil la comparación entre los estudios y obliga a que no se puedan emitir conclusiones definitivas y categóricas acerca de los diferentes aspectos evaluados.

- Teniendo en cuenta lo anterior, los estudios disponibles nos muestran que el MS/MS dispone de potencial para la detección simultánea de un amplio rango de errores congénitos del metabolismo y ha mostrado ser una técnica rápida y altamente sensible y específica para el grupo de las alteraciones aminoacídicas y de las acilcarnitinas. Sin embargo, la decisión de incluir una determinada patología en un programa de cribado neonatal debe basarse, además de en consideraciones tecnológicas, en la capacidad del cribado de alterar de forma favorable el pronóstico de la enfermedad tras su detección y su intervención de forma precoz.

- En este sentido, la espectrometría de masas en tándem ha mostrado una elevada sensibilidad y especificidad en la detección de la deficiencia de MCAD y de la fenilcetonuria, por lo que éstos son los mejores candidatos para ser incluidos en un programa de cribado ampliado mediante MS/MS. Existen dudas respecto de la acidemia glutárica tipo I y la tirosinemia tipo I y no hay pruebas que apoyen la inclusión del resto de los errores congénitos del metabolismo.

- Un programa de cribado neonatal ampliado deberá tener en cuenta que su principal beneficio es la prevención de discapacidades asociadas a la enfermedad, por lo que debe garantizarse la adecuada provisión de un diagnóstico, un seguimiento y un tratamiento correctos por parte del sistema sanitario, en todos los casos detectados. Por último, no deberá obviarse proporcionar una adecuada información, no sólo acerca de los beneficios que se esperan alcanzar con el programa de cribado, sino también

de la naturaleza voluntaria de la participación en el programa, de la validez y la fiabilidad de las pruebas diagnósticas y de la probabilidad de obtener falsos positivos y negativos.

VII. Recomendaciones

- A pesar de la carencia de estudios de calidad que analicen de forma adecuada el cribado neonatal de errores del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem, la información acumulada en los últimos años permite recomendar la implantación de esta técnica en la detección de la deficiencia de MCAD y reemplazar las técnicas actuales de determinación de la fenilcetonuria por la MS/MS, ya que genera un menor número de falsos positivos.

- Se necesitan estudios adicionales para establecer la sensibilidad y la especificidad de la espectrometría de masas en tándem en la detección de otros ECM, evaluando la efectividad a largo plazo de las estrategias de diagnóstico y tratamiento convencional y del impacto potencial del diagnóstico precoz utilizando MS/MS.

- Se considera prioritaria la elaboración de una cartera de servicios consensuada en el ámbito de la detección precoz de los errores congénitos del metabolismo, basada en la evaluación sistemática de su efectividad y su eficiencia social.

- También, es preciso homogeneizar los diferentes aspectos de los programas de cribado existentes actualmente en España, con la definición de criterios comunes en lo que respecta a las variables de resultado, los índices de control de calidad, el almacenamiento de muestras y la incorporación de nuevas patologías al cribado.

- Con vistas a facilitar un seguimiento activo y periódico de los pacientes con diagnóstico confirmado de errores congénitos del metabolismo, se considera conveniente la implantación de un registro de casos que, con fines asistenciales, docentes e investigadores, aglutine toda la información sobre la incidencia, la evolución, la supervivencia y otros aspectos relacionados con el cribado de enfermedades metabólicas en el periodo neonatal.

- En vista del creciente número de estudios publicados en los últimos años en relación a la utilización del MS/MS en los programas de cribado neonatal, se recomienda la actualización del presente trabajo en el plazo de dos años, salvo que la aparición de conocimiento científico relevante obligue a hacerlo antes.

VIII. Glosario

Sensibilidad (S): la sensibilidad de una prueba diagnóstica es la probabilidad que tiene un enfermo de dar un resultado positivo en dicha prueba.

S=VP/VP+FN

Especificidad (E): la especificidad de una prueba diagnóstica es la probabilidad que tiene un individuo sin la enfermedad de interés de dar negativo en dicha prueba.

E=VN/VN+FP

Valor predictivo positivo (VPP): es la probabilidad de estar enfermo entre los que presentan una prueba de cribado positiva.

VPP=VP/VP+FP

Valor predictivo negativo (VPN): es la probabilidad de estar sano entre los negativos de la prueba de cribado.

VPN=VN/VN+FN

IX. Bibliografía

1. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. Health Technol Assess. 2004;8(12):iii, 1-121.

2. Seymour CA, Thomason MJ, Chalmers RA, Addison GM, Bain MD, Cockburn F, et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. Health Technol Assess. 1997;1(11):i-iv, 1-95.

3. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. Health Technol Assess. 1997;1(7):i-iv, 1-202.

4. Raghuveer TS, Garg U, Graf WD. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: an update. Am Fam Physician. 2006;73(11):1981-90.

5. Makni H, St Hilaire C, Roob L, Larouche K, Blanquaert I. Spectrométrie de masse en tandem et dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme: rapport technique. [Internet]. Montreal: AETMIS 07-03A 182p. [consultado 10 mayo de 2007] Disponible en: http://www.aetmis.gouv.qc.ca/downdload.php?f=e840657794bdbf406fd87107dac7ee35

6. Watson MS, LLoyd-Purvear MA, Mann MY, Rinaldo P, Howell R. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. Genet Med. 2006;8(5 SUPPL. 1):12S-252S.

7. Salleras L. La medicina clínica preventiva (I): el futuro de la prevención. Med Clin (Barc). 1994;102 Suppl 1:5-12.

8. Diagnóstico precoz. En: Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Epidemiología clínica Ciencia básica para la medicina clínica. México, DF: Editorial Médica Panamericana 1991:158-75.

9. Salleras L, Dominguez A, Fores MD. Los métodos de medicina clínica preventiva (y III). Cribados. Med Clin (Barc). 1994;102 Suppl 1:26-34.

10. Wilson JMG, Jungner YG. Principles and practices of screening for disease. Geneva: World Health Organisation; 1968. Report No.: Public Health Paper 34.

11. UK National Screening Committe. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme. [Internet]. [Internet]; UK National Screening Committee, 2003 [consultado 19 de abril de 2007 Disponible en: http://www.nsc.nhs.uk/

12. Murray J, Cuckle H, Taylor G, Littlewood J, Hewison J. Screening for cystic fibrosis. Health Technol Assess. 1999;3(8):i-iv, 1-104.

13. Cribaje. En: Muir Gray JA. Atención Sanitaria Basada en la Evidencia Cómo tomar decisiones en gestión y política sanitaria. Madrid: Churchill Livingstone. 1997. p. 51-9.

14. Autti-Ramo I, Makela M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, et al. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: An analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. Acta Paediatr. 2005;94(8):1126-36.

15. Cocho de Juan JA, Castiñeiras Ramos DE, Fraga Bermudez JM. Cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2 ed. Madrid: Ergón 2006. p. 47-61.

16. Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. Pediatrics. 2003;111(6 Pt 1):1399-406.

17. Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Newborn screening with tandem mass spectrometry: 12 months' experience in NSW Australia. Acta Paediatr Suppl. 1999;88(432):48-51.

18. Rashed MS, Rahbeeni Z, Ozand PT. Application of electrospray tandem mass spectrometry to neonatal screening. Semin Perinatol. 1999;23(2):183-93.

19. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidenica científica. Med Clin. 1995;105:740-43.

20. Wilcken B, Wiley V. Tandem mass spectrometry in the New South Wales newborn screening program. MMWR. Recomm Rep 2001;50(RR-3):33.

21. Wilcken B, Wiley V, Carpenter K. Two years of routine newborn screening by tandem mass spectrometry (MS/MS) en New South Wales, Australia. J Inherit Metab Dis. 2000;23(Suppl 1):4.

22. Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: A two-year summary from the New England newborn screening program. Clin Chem. 2001;47(11):1945-55.

23. Muenzer J, Frazier DM, McCandless SE. Incidence and follow-up evaluation of metabolic disorders detected by newborn screening in North Carolina using tadem mass spectrometry. MMWR. Recomm Rep. 2001;50(RR-3):28-9.

24. Hoffman EP, Litsheim T, Laessig R. Implementation of tandem mass spectrometry in Wisconsin's newborn screening program. MMWR. Recomm Rep. 2001;50(RR-3):26-7.

25. Roscher A, Liebl B, Fingerhut R, Olgemoller B. Prospective study of MS-MS newborn screening in Bavaria, Germany. Interim results. J Inherit Metab Dis. 2000;23(Suppl 1):4.

26. Lin WD, Wu JY, Lai CC, Tsai FJ, Tsai CH, Lin SP, et al. A pilot study of neonatal screening by electrospray ionization tandem mass spectrometry in Taiwan. Acta Paediatr Taiwan. 2001;42(4):224-30.

27. Carpenter K, Wiley V, Sim KG, Heath D, Wilcken B. Evaluation of newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in 275 000 babies. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2001;85(2):F105-9.

28. Pourfarzam M, Morris A, Appleton M, Craft A, Bartlett K. Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Lancet. 2001;358(9287):1063-4.

29. Chace DH, Hillman SL, Van Hove JL, Naylor EW. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitative analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. Clin Chem. 1997;43(11):2106-13.

30. Andresen BS, Dobrowolski SF, O'Reilly L, Muenzer J, McCandless SE, Frazier DM, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. Am J Hum Genet. 2001 Jun; 68(6):1408-18.

31. Chace DH, Sherwin JE, Hillman SL, Lorey F, Cunningham GC. Use of phenylalanine-to-tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry to improve newborn screening for phenylketonuria of early discharge specimens collected in the first 24 hours. Clin Chem. 1998;44(12):2405-9.

32. Rashed MS, Bucknall MP, Little D, Awad A, Jacob M, Alamoudi M, et al. Screening blood spots for inborn errors of metabolism by electrospray tandem mass spectrometry with a microplate batch process and a computer algorithm for automated flagging of abnormal profiles. Clin Chem. 1997;43(7):1129-41.

33. Ontario Ministry of Health Long-Term Care. Neonatal screening of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry. [Internet]. Toronto: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS). 2002. Consultado 11 de enero de 2007. Disponible en http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/sum_tandms_050103.html

34. Ferrante D, García Martí S; Glujovsky D; López A, Regueiro A, Utilidad de la pesquisa neonatal ampliada en el rastreo postnatal[Internet]. Buenos Aires: instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Junio 2005. http:www.iecs.org.ar, (Documentos de Evauacion de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rapida Nº 48.

35. Tran K, banerjee S, Li H, Noorani H, Mensinkai S, Dooley k. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using tandem mass espectrometry: clinical and cost-effectiveness. [Internet]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006 Techonology report nº 62. [consultado 8 de febrero de 2007] disponible en: http://www.cadth.ca/media/pdf/297_tandemmass_tr_e_no-appendices.pdf.

36. Pollitt RJ, Leonard JV. Prospective surveillance study of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the UK. Arch Dis Child. 1998;79(2):116-9.

37. Sander S, Janzen N, Janetzky B, Scholl S, Steuerwald U, Schafer J, et al. Neonatal screening for medium chain acyl-CoA deficiency: high incidence in Lower Saxony (northern Germany). Eur J Pediatr. 2001;160(5):318-9.

38. Hoffmann GF, Von Kries R, Klose D, Lindner M, Schulze A, Muntau AC, et al. Frequencies of inherited organic acidurias and disorders of mitochondrial fatty acid transport and oxidation in Germany. Eur J Pediatr. 2004;163(2):76-80.

39. Marsden D. Expanded newborn screening by tandem mass spectrometry: the Massachusetts and New England experience. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2003;34 Suppl 3:111-4.

40. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. N Engl J Med. 2003 5;348(23):2304-12.

41. Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Results, outcome, and implications. Pediatrics. 2003;111(6 I):1399-406.

42. Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, et al. Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. J Chromatogr B: Analyt Technol Biomed Life Sci. 2002 25;776(1):39-48.

43. McCandless SE, Millington D, Andresen BS, Gregersen N, Muenzer J, Frazier DM. Clinical findings in MCAD patients heterozygous for the common mutation identified by MS/MS newborn screening. Am J Hum Genet. 2002;71(4 suppl):419.

44. Marsden D, Zytkovicz TH, Larson C, Shih VE, Grady GF. Prevalence of fatty acid oxidation disorders and organic acidemias in New England newborns screened by tandem mass spectrometry. J Inherit Metab Dis. 2000;23(suppl 1):15.

45. McCandless SE, Muenzer J, Chaing S, Weavil SD, Moore E, Frazier DM. Tandem mass spectrometry newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in North Carolina. Am J Hum Genet. 2000;67(4 Suppl 2):10.

46. Abdenur JE, Chamoles NA, Schenone AB, Guinle AE, Fusta M, Gagglioli D. Supplemental newborn screening of amino acids (AA) and acylcarnitines (AC) by electrospray tandem mass spectrometry (ESI-MS/MS): experience in Argentina. J Inherit Metab Dis. 2000;23 (Suppl 1):13.

47. Naylor EW, Chace DH. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid, and amino acid metabolism. J Child Neurol. 1999;14 Suppl 1:S4-8.

48. Ziadeh R, Hoffman EP, Finegold DN, Hoop RC, Brackett JC, Strauss AW, et al. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Pennsylvania: neonatal screening shows high incidence and unexpected mutation frequencies. Pediatr Res. 1995;37(5):675-8.

49. Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, et al. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. Pediatrics. 2006;117(5 Pt 2):S261-9.

50. Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. J Inherit Metab Dis. 2006;29(1):76-85.

51. Ceglarek U, Muller P, Stach B, Buhrdel P, Thiery J, Kiess W. Validation of the phenylalanine/tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry: Sensitive newborn screening for phenylketonuria. Clin Chem Lab Med. 2002;40(7):693-7.

52. Sander J, Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Holtkamp U, et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia: Tandem mass spectrometric quantification of succinylacetone. Clin Chem. 2006;52(3):482-7.

53. Waisbren SE, Albers S, Amat S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. JAMA. 2003 19;290(19):2564-72.

54. Yoon HR, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo HW, Min WK, et al. Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: A three-year report. Clin Chim Acta. 2005;354(1 2):167-80.

55. Using tandem mass spectrometry for metabolic disease screening among newborns. A report of a work group. MMWR Recomm Rep 2001 13;50(RR 3):1-34.

56. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiolgía del MSC. Informe sobre la situación de los programas de cribado neonatal en España. Propuestas de actuación.Informe para el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.

57. Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade. Dirección Xeral de Saúde Pública. Servizo de Programas Poboacionais de Cribado. Actualización do Programa Galego para a Detección Precoz de Enfermidades Endócrinas e Metabólicas en Periodo Neonatal. Resultados 1995-2005; 2006. Report No.: SERIE II: Sección E. ENDÓCRINAS E METAB: Informe 3.

58. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. CRD´s Guidance for those carrying Out or Commissioning Reviews. York, U.K.: NHS Centre for Reviews and Dissemination; 2001. Report No.: CRD report 4 (2nd Edition).

59. Dezateux C. Evaluating newborn screening programmes based on dried blood spots: future challenges. Br Med Bull. 1998;54(4):877-90.

60. Green A, Pollitt RJ. Population newborn screening for inherited metabolic disease: current UK perspectives. J Inherit Metab Dis. 1999;22(4):572-9.

61. Feuchtbaum L, G C. Economic evaluation of tandem mass spectrometry screening in California. Pediatrics. 2006;117((5 Part 2)):S280-S6.

62. Al-Dirbashi OY, Jacob M, Al-Ahaidib LY, Al-Qahtani K, Rahbeeni Z, Al-Owain M, et al. Quantification of succinylacetone in urine of hepatorenal tyrosinemia patients by HPLC with fluorescence detection. Clin Chim Acta. 2006; 365(1-2):243-8.

63. Pollitt RJ. International perspectives on newborn screening. J Inherit Metab Dis. 2006;29(2-3):390-6.

64. Parsons EP, Bradley DM, Clarke AJ. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. Arch Dis Child. 2003;88(1):91-2.

65. Dulín-Iñiguez E, Espada M, Eguileor-Gurtubai I. Programas de cribado neonatal. An Pediatr Contin. 2006;4(1):61-5.

66. Comité de ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Recomendaciones acerca de los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. Gac Sanit. 2006;20(Supl 3):27-32.

67. World Health Organization. Hereditary Diseases Program. Guidelines on ethical issues in medical genetics and the provision of genetic services. Geneva, WHO; 1995. Document WHO/HDP/GL/ETH/95.

68. La Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal Boletín Oficial del Estado nº 298, (14 de diciembre de 1999).

69. 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 Boletín Oficial del nº. 274, (15 de noviembre de 2002).

70. Ley 3/2001, de 28 de mayo, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes Diario Oficial de Galicia nº 111 (28 de mayo de 2001).

71. UNESCO. Declaración Internacional sobre los datos genéticos humanos. [fecha de acceso: 11 de diciembre de 2006]Disponible en: http://portal.unesco.org/shs/en/file_download.php/022084a4a592c5d4ef2e8dc28972c631Declaration_Sp.pdf

72. McNally E C-TA, Brazell C, Cassiman JJ, Kent A, Lindpaintner K, Lobato de Faria P, Niese D, Roscam Abbing H, Helge Solbakk J, Tack H, Tambuyzer E, Weihrauch TR, Wend E. 25 Recomendaciones de la Unión Europea sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas 2004.

73. Ley 7/2003, de 9 de diciembre, de ordenación sanitaria de Galicia. Diario Oficial de Galicia. nº 12 (L14 de enero de 2004).

74. Orden de 14 de mayo de 2004 por la que se crea el sistema de información sobre enfermedades raras en la Comunidad Autónoma de Extremadura. Diario Oficial de Extremadura nº. 59(25/05/2004).

75. Orden SCO/1730/ 2005, de 31 de mayo, por la que se crean y suprimen ficheros de datos de carácter personal gestionados por el Ministerio de Sanidad. Boletín Oficial del Estado nº. 138(10/06/2005).

X. Anexos

ANEXO 1. Bases de datos consultadas

1. Guías de práctica clínica

- NGC (National Guidelines Clearinghouse): http://www.guidelines.gov
- NICE: http://www.nice.org.uk
- GMA INFOBASE: http://cma.ca/cpgs/
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network): http://www.sign.ac.uk/
- New Zealand Guidelines Group: http://www.nzgg.org.nz/guidelines
- Pubgle: http://www.pubgle.com
- Guía Salud: http://www.guiasalud.es

2. Revisiones sistemáticas

- HTA: http://inahta.org
- Biblioteca Cochrane plus: http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp
- DARE
- NHS EED

3. Bases de datos biomédicas

- MEDLINE
- EMBASE: http://www.embase.com
- IME (Índice Médico Español): http://bddoc.csic.es:8080/IME/BASIS/ime/web/docu/SF
- IBECS (Indice bibliográfico en Cienciasde laSalud) http://bvs.isciii.es/E/bases.html

4. Bases de datos multidisciplinares

- ISI Web of Science: http://access.isiproducts.com/FECYT

5. Recursos de Medicina Basada en la Evidencia

- ☒ TRIP: http://www.tripdatabase.com/

6. Literatura Gris

ENSAYOS CLÍNICOS EN ELABORACIÓN

- ☒ Clinicaltrials.gov
- ☒ Centerwatch
- ☒ HSPROJ

7. Búsqueda avanzada en motores de búsquedas

- ☒ Google académico: http://scholar. google.com

ANEXO 2. Protocolo y estrategia de búsqueda de la literatura científica

La revisión bibliográfica se ha realizado con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

(Screen* OR Detect*) AND Metaboli* AND ("Spectrum Analysis, Mass"[MeSH] OR "mass tandem spectrometry" OR TMS)

Cochrane Library Plus

Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination. En esta última se incluyen las bases de datos HTA (Health Technology Assessment), que contiene informes de evaluación, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), que contiene revisiones de efectividad), y NHSEED (Economic Evaluation Database), con documentos de evaluación económica.

BASES DE DATOS ESPECÍFICAS DE GPC:

(Screen* OR Detect*) AND Metaboli* AND ("mass tandem spectrometry" OR ETM)

1. *Tripdatabase:* en ellas se recogen guías de medicina basada en la evidencia. National Guideline Clearinghouse, NeLH Guidelines Finder, etc. Organizadas en tres áreas geográficas: América del Norte, Europa y otras.
2. *Organizaciones que desarrollan GPC* y centros que las recopilan (no incluidas en el apartado anterior)
3. Buscadores especializados en este tipo de documentos, como Pubgle.

BASES DE DATOS GENERALES:

1. La estrategia empleada en estas bases de datos (Medline, Embase. ISI Wok, Internacional Pharmaceutical Abstracts –IPA–), ha sido la misma, y se presenta a continuación:

MEDLINE

"neonatal screening"[MeSH] OR ((Newbor* OR NEONAT*) NEAR (Screen* OR Detect*)) OR ("mass screening"[MeSH] AND "Infant, Newborn"[MeSH])

AND

"Tandem Mass Spectrometry"[MeSH] OR (Tandem* NEAR mass* NEAR spectrometr*) OR TMS

AND

"Metabolism, Inborn Errors"[MeSH] OR ((CONGENIT* OR INBORN* OR Hereditar*) AN (Metabolic OR METABOLIS*))

EMBASE (Elsevier)

"Newborn screening/EXP" OR (Newbor* OR NEONAT*) AND (Screen* OR Detect*)) OR (screening/exp AND Newborn/exp)

AND

"Tandem Mass Spectrometry"/Exp OR (Tandem* NEAR mass* NEAR spectrometr*) OR TMS

AND

"Inborn Errors of the metabolism"/exp OR ((CONGENIT* OR INBORN* OR Hereditar*) AND (Metabolic OR METABOLIS*))

ISI WOK

(Screen* OR Diagnos*) AND (TANDEM MASS SPECTROMETR*) AND METABOL*

LIMIT TO

BASES DE DATOS ESPAÑOLAS

(criba* O SCREEN* OR DIAGNOS*) Y METABOL* Y (ESPECT* O etm)

IME (Indice Medico Español)

IBECS (Indice Bibliográfico en Ciencias de la salud)

BASES DE DATOS Y REPOSITORIOS DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN CURSO, tales como Clinicaltrials.gov, centerwatch, HSPROJ etc.

BUSCADORES GENERALES

De modo adicional se ha recogido información general localizada a través de buscadores generales como el Google Académico.

El resultado de todas estas búsquedas se volcó en el gestor de referencias bibliográficas Endnote, con el fin de eliminar los duplicados de cada una de estas búsquedas.

ANEXO 3. Calidad de la evidencia científica según Jovell y Navarro-Rubio (19)

Calidad	Nivel	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad	Magnitud de la recomendación
Buena	I	Metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados	No heterogeneidad, calidad de los estudios	Existe adecuada evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	II	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande	Evaluación del poder estadístico, multicéntrico, calidad del estudio	
Buena –regular	III	Ensayo controlado, aleatorizado de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico, calidad del estudio	Existe cierta evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	IV	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo, multicéntrico, calidad del estudio	
Regular	V	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos, calidad del estudio	
	VI	Estudios de cohorte	Multicéntrico, apareamiento, calidad del estudio	
	VII	Estudios de casos y controles	Multicéntrico, calidad del estudio	
Mala	VIII	Series clínicas no controladas Estudios descriptivos Comités de expertos	Multicéntrico	Existe insuficiente evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	IX	Anécdotas o casos únicos		

ANEXO 4. Características descriptivas y nivel de evidencia de los estudios primarios

1er autor, año (referencia) país	NEC	Diseño del estudio	Periodo del estudio y seguimiento	Características de la población		Criterios de inclusión/exclusión	Variables de resultado
				Tamaño	Toma muestra sangre		
Shigematsu, 2002 (42) Japón	VI*	Estudio de cohortes prospectivo	1997-2001 2 años	n=102.200	120-144 horas (5-6 días)	Recién nacidos y niños con hipoglicemia, hiperamoniemia, niveles elevados de creatinina fosfoquinasa, convulsiones, trastorno de la conciencia, muerte súbita o eventos potencialmente letales en la niñez.	Espectro de ECM mediante el cribado por MS/MS en Japón.
Schulze, 2003 (41) Alemania	VI*	Estudio de cohortes prospectivo	1998-2001 13,5 meses (0,1-38 meses)	n=250.000	72-168 horas (3-7 días)	Recién nacidos.	Resultados clínicos en base a las historias clínicas, vigilancia continuada, exámenes médicos y registros médicos.
Waisbren, 2003 (53) EE.UU.	VI*	Estudio de cohortes multicéntrico prospectivo	1999-2002 1 año	No indicado. Nº nacimientos/año en Massachussets: 81.000 Maine: 13.000 Pennsylvania: 150.000	No indicada	Excluyeron a los padres de niños muertos antes del reclutamiento, y para los recién nacidos del grupo de cribado normal, los padres de aquellos neonatos con un peso menor de 2.500 g (para evitar la inclusión de prematuros).	Medidas del desarrollo de los niños cribados. Escalas utilizadas: la de Bayley de desarrollo infantil (a la edad de tres años), la de inteligencia de Stanford-Binet (para mayores de tres años) y la escala de comportamiento adaptativo de Vineland.

1er autor, año (referencia) país	NEC	Diseño del estudio	Periodo del estudio y seguimiento	Características de la población		Criterios de inclusión/exclusión	Variables de resultado
				Tamaño	Toma muestra sangre		
Wilcken 2003 (40) Australia	VI*	Estudio de cohortes prospectivo	1974-1998 1998-2002	n=632.000	48-72 horas (2-3 días)	No incluyeron PKU ni alteraciones de pterinas, por estar siendo cribadas por otro método. Excluyeron también la deficiencia de la carboxilasa materna 3-metilcrotinil CoA y patologías no congénitas como la deficiencia de la vitamina B12.	Eficacia diagnóstica del MS/MS.
Yoon, 2005 (54) Korea del Sur	VI*	Estudio de cohortes prospectivo	2001-2004 3 años	n=79.179	48-72 horas (2-3 días)	Recién nacidos y niños de riesgo elevado.	Incidencia. Eficacia MS/MS. Beneficios clínicos del cribado.
Frazier, 2006 (50) EE.UU.	VI*	Estudio de cohortes prospectivo	1997-2005	n=994.078	Media: 39 horas (1,7 días)	Recién nacidos.	Incidencia, eficacia del laboratorio y metodologías de seguimiento.

*No cumple con los criterios de rigurosidad

ANEXO 5. Aspectos éticos de los programas de cribado poblacional de enfermedades raras (66).

Evaluación de la pertinencia de los programas de cribado

Recomendación 1. Cuando se considere la conveniencia de establecer un programa de cribado, la propuesta debe someterse a un comité científico independiente que: 1) evalúe las pruebas científicas disponibles acerca de la potencialidad de que dicho programa pueda mejorar o no la historia natural de la enfermedad o permitir la posibilidad del ofrecimiento de medidas preventivas o asesoramiento genético, y 2) redacte un informe. Dicho informe será de preceptiva consideración por parte de la autoridad política sanitaria a la que le corresponda la decisión de invertir recursos en el citado programa específico de cribado. Es aceptable que se considere la posibilidad de combinar el cribado para enfermedades distintas, con tal de que la eficacia esté demostrada para cada una de ellas.

Recomendación 2. Todo programa de cribado debe someterse a un proceso de validación que demuestre su eficacia. La oferta de intervenciones de cribado cuya eficacia no esté demostrada es maleficente.

Recomendación 3. Toda prueba de cribado debe validarse en condiciones semejantes a aquellas en que vaya a desarrollarse en la práctica. Asimismo, y para garantizar el nivel de calidad adecuado y su mantenimiento, todo programa de cribado debe hacer explícitos los planes de formación continuada de los profesionales que vayan a participar en él.

Recomendación 4. Un programa de cribado en fase de investigación debe expresar claramente este carácter en la invitación a participar en él, junto al hecho de que todavía no hay seguridad sobre los beneficios que pueda aportar al individuo que participe.

Necesidad de que el programa sea específico e integral

Recomendación 5. Cualquier programa de cribado debe incluir, además de la indicación de la enfermedad que se quiere prevenir o

tratar, la prueba de cribado que se propone, la población a la que se piensa ofrecer el programa, el protocolo de diagnósticos de segundo nivel (pruebas de confirmación diagnóstica) que se va a ofrecer a los que resulten positivos a la prueba de cribado, y la guía terapéutica o preventiva que se va a ofrecer a quienes las pruebas de segundo nivel demuestren que estén afectados. Un programa de cribado debe tener en cuenta el contexto social y la organización sanitaria del ámbito en el que el se va a desarrollar.

Creación de un grupo de trabajo interdisciplinario

Recomendación 6. Por la propia naturaleza de los programas de cribado, se debe crear un grupo de trabajo interdisciplinario e identificar un responsable general del programa, así como las distintas actividades de seguimiento que el programa requiera (organización general, control de calidad de la prueba de cribado, intervención médica y seguimiento clínico, servicios sociales, datos demográficos, archivos, evaluación, comunicación con el público, etc.).

Exigencia de protocolización de los programas de cribado

Recomendación 7. El grupo de trabajo interdisciplinario elaborará un protocolo en el que se especifiquen los siguientes puntos:

- La justificación de la decisión de poner en marcha el programa de cribado y sus objetivos.
- La estimación del número de casos de enfermedad que se podrá detectar, prevenir o tratar.
- Cómo se organizarán los contactos con los miembros de la población diana de manera que se consiga la máxima participación, equidad de acceso e información.
- La organización de la ejecución de la prueba de cribado (incluyendo el control de calidad de ésta), de las pruebas de segundo nivel y de las prestaciones preventivas o terapéuticas. El coste del programa. Se debe incluir el coste de: 1) organización y evaluación; 2) pruebas diagnósticas; 3) programa de garantía de la calidad; 4) seguimiento de los sujetos que resulten positivos a la prueba de cribado.
- El sistema que garantice la protección de los datos de carácter personal.

– La información que se va a proporcionar a la población diana, así como el proceso de información y consentimiento informado que se va a ofrecer a ésta, y los formularios y documentos escritos que lo sustenten.

– El programa de difusión de la información que se proporcionará a los miembros de la población diana, a las asociaciones de enfermos, a los profesionales y a los medios de comunicación.

– La definición de las actividades de seguimiento que el programa requiera.

Protocolo de seguimiento individual

Recomendación 8. Un programa de cribado debe desarrollar un protocolo para el seguimiento individual con respecto a distintos posibles resultados finales, incluyendo la garantía de disponibilidad de los servicios necesarios (diagnósticos, terapéuticos, asesoramiento, etc.). El protocolo debe indicar los intervalos de tiempo máximos que se consideran aceptables para pasar al escalón siguiente que corresponda tras el resultado de la primera prueba.

Control de calidad de la prueba de cribado

Recomendación 9. Un programa de cribado debe establecer a priori los estándares mínimos de calidad de la prueba de cribado de acuerdo con los mejores datos científicos disponibles. Esos estándares de calidad deben garantizarse mediante un control periódico que sea independiente. Debe valorarse la posibilidad de que dicho control se lleve a cabo por un organismo acreditado.

Revisión del programa por un comité de ética independiente

Recomendación 10. Todo programa de cribado deberá evaluarse en sus aspectos éticos por un comité independiente. Dicho comité deberá revisar especialmente el proceso de información y consentimiento informado que se va a ofrecer a la población diana, así como los formularios y documentos escritos que lo sustenten; podrá recabar información o aclaraciones adicionales y deberá culminar la evaluación con una opinión razonada por escrito.

Invitación a participar y garantía de acceso universal y equitativo

Recomendación 11. La prueba de cribado debe ofrecerse a todos los miembros de la población diana de forma equitativa de manera que permita el acceso universal. La invitación a cada uno de los miembros de la población diana para participar en el programa de cribado puede realizarse a través de diversos medios, pero cualquiera que se utilice debe incluir información suficiente sobre el programa. La invitación debe indicar una cita para someterse a la prueba de cribado o bien el momento en que ésta se realizaría. También debe figurar la dirección, el número de teléfono o ambos, a los que los interesados puedan dirigirse para obtener información adicional.

Consentimiento informado. Aspectos generales

Recomendación 12. Es un deber de los responsables del programa de cribado obtener el consentimiento informado del sujeto, sus representantes legales o ambos, según proceda, antes de realizar la actuación. El consentimiento informado se obtendrá de forma expresa y normalmente por escrito; el comité de ética establecerá en qué situaciones se podrá obtener de forma verbal. En el caso de enfermedades no tratables o no prevenibles, o cuando los beneficios sean escasos o inciertos, el consentimiento se obtendrá siempre por escrito. En el caso de enfermedades tratables (o prevenibles), y cuando el programa de cribado forme partede la práctica clínica habitual, el consentimiento explícito podría no ser requerido, siempre que se garantice que la participación esté precedida con la suficiente antelación de una información adecuada (esto es lo que viene denominándose «participación informada»).

Recomendación 13. La información que se proporciona a cada individuo debe mencionar la naturaleza voluntaria de la participación, la validez y fiabilidad de las pruebas diagnósticas de primer y segundo nivel, la probabilidad de obtener falsos positivos y, por lo tanto, la inquietud temporal a que puedan verse sometidos hasta que se confirme o descarte el diagnóstico, las posibilidades de prevención o tratamiento de la enfermedad una vez diagnosticada, y las posibles incomodidades y acontecimientos adversos de las medidas diagnósticas, preventivas o terapéuticas que el programa conlleva. Si se está solicitando la participación en un proyecto de investigación, también se deben mencionar las incertidumbres que no se aclararán hasta que la investigación haya terminado.

Consentimiento informado en programas de cribado que precisen muestras biológicas

Recomendación 14. En un programa de cribado en el que se obtengan muestras biológicas debe informarse a los participantes del procedimiento de obtención de la muestra, de su procesamiento, así como de las posibilidades de almacenamiento y usos posteriores de las muestras residuales para investigación en biomedicina. Esto implica ser informado de si se va a guardar la muestra residual, en qué laboratorio, por cuánto tiempo, para qué fines y la forma en que el donante podrá retirar o exigir la destrucción de sus muestras, una vez realizado el cribado. Asimismo, deberá informarse de la manera en que se protegerá la confidencialidad del donante y de los datos obtenidos. El proceso de consentimiento informado debe dejar constancia expresa de la aceptación o el rechazo de la utilización de la muestra para fines distintos del programa de cribado del cual proceden, así como la decisión del individuo con respecto a la comunicación de los resultados a terceros, incluidos sus familiares. La conveniencia o necesidad del anonimato o no de las muestras se someterá, en cada caso, a la valoración del comité de ética.

Calidad total y evaluación del programa de cribado

Recomendación 15. Todo programa de cribado debe prever la evaluación periódica de los indicadores de calidad oportunos. Dichos indicadores deben ser previos, públicos y fácilmente accesibles.

Sistema de información

Recomendación 16. Un programa de cribado debe organizar un sistema de información personalizado que permita la evaluación reseñada en la recomendación anterior. El sistema informativo deberá garantizar la confidencialidad de los datos de carácter personal según la normativa vigente.

Conflictos de intereses

Recomendación 17. Los miembros de los comités y grupos de trabajo mencionados en las recomendaciones deberán presentar una declaración completa escrita acerca de sus reales, posibles y potenciales conflictos de intereses.

ELABORACIÓN DE INFORMES TÉCNICOS Y OTRAS PUBLICACIONES

Proyectos 2006

Fundación Progreso y Salud. Andalucía
(AETSA Nº 06/01-36)
ANDALUCÍA

1. Red estatal de identificación, priorización y evaluación temprana de tecnologías sanitarias nuevas y emergentes
2. Revisión, actualización y edición de una versión electrónica de la Guía de Adquisición de Nuevas Tecnologías en hospitales
3. Estudio de la implantación de GINF en el sistema sanitario y redacción de una nueva versión mediante método de consenso
4. Actualización y edición de la Guía de incorporación de nuevas pruebas genéticas
5. Informes de síntesis de tecnologías emergentes
6. Dianas terapéuticas en cáncer (detección de marcadores expresados, como HER2 en cáncer de mama)
7. Uso y utilidad de la cromotagrafia líquida desnaturalizante de alto rendimiento (DHPLC) en el cribado genético poblacional masivo
8. Estudio de la mutación del Gen APC en el análisis genético del cáncer de colon
9. Estudio de la mutación del Gen RET en el análisis genético del cáncer de tiroides
10. Vigilancia, quimioprofilaxis y cirugía (mastectomía y ooforectomía) en mujeres portadoras de mutaciones en genes BRCA
11. Efectos de los factores de crecimiento tisular (IGF, etc.) tras la resección mayor de hígado
12. RM Perfusión en patología cerebral
13. RM en cáncer de mama
14. Coronariografia digital mediante TAC multicorte
15. Utilidad de tomografía por emisión de positrones (PET) en la valoración de la respuesta a la terapia neoadyuvante en el cáncer de mama, esófago y pulmón

16. Utilidad de tomografía por emisión de positrones (PET) en la valoración de la respuesta del linfoma a la quimioterapia y la inmunoterapia
17. Radiología vascular intervensionista en patología neurológica
18. Tratamiento endovascular del Aneurisma de Aorta Torácica
19. Cirugía endoanal
20. Uso de la telemedicina en el seguimiento de situaciones crónicas (diabetes)
21. Uso de la telemedicina en el seguimiento de situaciones crónicas (dermatología)
22. Análogos de la insulina
23. Nuevos antidiabéticos orales (metformina frente a glitazonas frente a combinación metformina + glitazonas, sulfonilureas frente a metiglinidas)
24. Eficacia de la acupuntura en el dolor crónico y cuidados paliativos
25. Efectividad de la acupuntura en la lumbalgia y en el dolor agudo
26. Efectividad de la acupuntura en la cefalea / migraña y en otras patologías
27. Eficacia clínica de las intervenciones con ozonoterapia en la hernia discal y otras patologías: asma, caries dental, condromalacia rotuliana, enfermedad de Meniere y enfermedades osteoarticulares
28. HATD para el uso de los anticoagulantes orales para la prevención del Accidente Cerebro Vascular
29. Intervenciones relacionadas con los síntomas y problemas de salud en el climaterio (menopausia y perimenopausia)
30. Estándares de uso adecuado de tecnologías sanitarias (método Rand)
31. Reparación de válvula mitral Vs. Sustitución protésica
32. Modelos organizativos en la asistencia a pacientes con Diabetes Mellitus 1 o 2
33. Modelos organizativos en la asistencia a oncología
34. Modelos organizativos en la asistencia en cuidados paliativos
35. Leucorreducción universal de productos sanguíneos
36. Efectividad de la eritropoyetina en la autodonación de sangre para cirugía sangrante

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
(IACS Nº 06/01-03)
ARAGÓN

1. Coordinación del programa de elaboración de GPC
2. Elaboración de una GPC de cáncer de próstata
3. Cómo utilizan las tecnologías los proveedores sanitarios

Fundación Canaria de Investigación y Salud " FUNCIS
(FCIS Nº 06/01-16)
CANARIAS

1. Desarrollo de la metodología para incorporar los métodos cualitativos de investigación a la evaluación de tecnologías sanitarias
2. Revisión de estrategias asistenciales en el tratamiento de enfermedades mentales en los menores (trastorno de conducta, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad)
3. Evaluación cualitativa de los modelos organizativos en cuidados paliativos. Análisis de la situación en España
4. Efectividad y coste-efectividad de diferentes modalidades organizativas para la prestación de cuidados paliativos: unidades integradas Vs. Unidades hospitalarias
5. Efectividad y coste- efectividad de la cirugía de cataratas en ambos ojos
6. Efectividad y coste- efectividad de la tarctrectomia en diferentes grupos poblacionales
7. Efectividad y coste- efectividad de las actividades preventivas en salud buco-dental en menor de 5 años de edad
8. Efectividad y coste- efectividad de la aplicación de las tics en neurología (teleneurología)
9. Análisis y coste-efectividad de la mamografía para el cribado del cáncer de mama en la población general para diferentes grupos de edad (40-49, 50-64, 65-70)

10. Análisis y coste-efectividad del cribado del cáncer de próstata con la prueba de diagnóstico antígeno especifico de próstata (PSA)
11. Revisión sistemática y análisis coste-efectividad del cribado de retinopatía diabética con cámara no midriática con una imagen de 45º frente 30º, interpretada por oftalmólogos frente médicos de familia
12. Efectividad de la rehabilitación cardíaca en pacientes con cardiopatía isquémica en el ámbito de la A.P.
13. Revisión sistemática de la efectividad de sistemas alternativos al Holter para almacenar señales electrocardiográficas para el estudio de las arritmias cardiacas
14. Estudios biomecánicos de la columna vertebral (estudios isocinéticos)
15. Evaluación de la adecuación de las diferentes modalidades de rehabilitación en la cervicalgia, lumbalgia y síndrome de la vaina de los músculos rotadores del hombro
16. Análisis coste-utilidad y de la calidad de vida relacionada con la salud en cirugía ortopédica de cadera y rodilla

Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Cataluña (AATRM Nº 06/01-15)
CATALUÑA

1. Descripción de las características de los cribados de cáncer ofrecidos por el sistema de salud a la población española, revisión de la evidencia científica que los respalda y actualización de la misma
2. Desarrollo de indicadores y estándares, basados en guías de práctica clínica para la mejora del proceso y los resultados en la asistencia oncológica
3. Descripción del estado de situación de cribado prenatal de las cromosopatías fetales más frecuentes (principalmente Síndrome de Down) en España y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual
4. Desarrollo de la metodología e implementación piloto de registros de implantes protéticos articulares en el SNS
5. Programa de elaboración de Guías de práctica clínica basadas en la evidencia para la ayuda a la toma de decisiones clínicas en el SNS
6. Elaboración de un sistema de priorización de pacientes en lista de espera para técnicas de reproducción humana asistida
7. Monitorización de la utilización de la tomografía por emisión de positrones (PET) y PET-TAC mediante los registros evaluativos de la CCAA de Madrid y Cataluña
8. Efectividad a los 5 años de la prostatectomía radical, la braquiterapia y la radioterapia conformacional externa 3D en el cáncer de próstata órgano-confinado de bajo riesgo
9. Evaluación modelos de provisión en atención primaria
10. Incontinencia asociada al embarazo y parto
11. Telerehabilitación en discapacidad neurológica
12. Calidad en rehabilitación integral de discapacidad neurológica
13. Impacto económico y organizativo nuevas espec. Enfermería
14. Comparativa de instrumentos evaluación competencia
15. GPC sobre tratamiento y prevención secundaria del accidente cerebrovascular

Fundación Pública Escola Galega de Administración Sanitaria
avalia-t Nº 06/(01-08)
GALICIA

1. Red Estatal de identificación, priorización y evaluación temprana de tecnologías nuevas y emergentes
2. Eficacia diagnostica y consecuencias clínicas de la cápsula endoscópica en el diagnostico de sangrado gastrointestinal de origen oscuro
3. Efectividad y seguridad del balón intragástrico en pacientes obesos y con sobrepeso
4. Eficacia y seguridad del 123I-ioflupano en el diagnóstico de síndromes parkinsonianos
5. Seguimiento a medio plazo de los casos ya incluidos en el Uso Tutelado
6. Programa de elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) basadas en la evidencia, para la ayuda a la toma de decisiones clínicas en el SNS. GPC sobre el manejo de la depresión
7. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante Espectrometría de Masas en Tándem. Revisión Sistemática
8. Detección precoz de mucopolisacáridos y oligosacaridosis en el período neonatal mediante cribado poblacional: Revisión sistemática

Agencia Laín Entralgo. Madrid
(UETS Nº 06/01-10)
MADRID

1. Elaboración y validación instrumentos metodológicos para la evaluación de productos de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
2. Estándares de uso adecuado de tecnologías sanitarias.
3. Evaluación económica de los stent recubiertos de fármacos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica.
4. Evaluación del rediseño del proceso diagnóstico en cáncer colorrectal.

5. Evaluación de la cirugía mínimamente invasiva guiada por imagen: eficacia, seguridad e impacto económico de la Resonancia Magnética Abierta
6. Análisis coste-efectividad del cribado de cáncer colorrectal en población general
7. RS Y evaluación económica de la cirugía endoscópica endoanal.
8. 08.- Registros evaluativos PET-TAC de Madrid y Cataluña
9. Robótica en el tratamiento tumores: Eficacia, seguridad e impacto económico de equipos de ultrasonidos localizados de alta intensidad (HIFU-EXABLATE)
10. GPC para el manejo de pacientes con trastornos de ansiedad.

Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitaria
(OSTEBA Nº 06/01-08)
PAÍS VASCO

1. Red estatal de identificación, priorización y evaluación temprana de tecnologías nuevas y emergentes
2. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la lectura crítica y la síntesis de la evidencia
3. Desarrollo de protocolos de búsqueda bibliográfica de la literatura adaptándolos a los diferentes productos de evaluación
4. 04.- Mejora del proceso de atención en cuidados paliativos a pacientes no oncológicos
5. Establecimientos de estándares, registro y análisis de casos de tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal mediante granulocitoaféresis
6. Guía de práctica clínica de diabetes
7. Análisis de la introducción de la telemedicina en la gestión y coordinación entre primaria y especializada. Evaluación de resultados y costes de experiencias preexistentes (teleoftalmología)
8. Programa de elaboración guías de práctica clínica, para la ayuda de toma de decisiones (manejo paciente cuidados paliativos)

9 788495 463456

P.V.P.: 6 euros

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

www.msc.es

AVALIA-T Nº 2006/07

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO