

Cribado neonatal metabólico ampliado

M. C. García Jiménez, L. Monge Galindo, P. Roncalés Samanes

Unidad de Enfermedades Metabólicas, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2015; 45: 47-54]

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

Newborn screening expands

ABSTRACT

KEY WORDS

INTRODUCCIÓN

Se conoce como Cribado Neonatal al conjunto de actuaciones encaminadas a la detección sistemática de enfermedades congénitas del metabolismo en el periodo neonatal. Consiste en la búsqueda de los individuos de alto riesgo estudiando a toda la población y que, una vez hallados, requieren a nivel individual pruebas de confirmación y diagnóstico clínico y bioquímico.

El cribado neonatal es una actividad esencial en el contexto de la Salud Pública, dirigida a la identificación presintomática de determinados estados genéticos, endocrinos,

metabólicos o infecciosos que amenazan la salud y la vida de los recién nacidos, mediante el uso de pruebas que les pueden ser aplicadas a todos y para los cuales una actuación sanitaria en los primeros días de su vida, puede conducir a la eliminación o reducción significativa de la morbilidad, mortalidad o discapacidades asociadas.

El cribado neonatal de enfermedades genéticas comenzó en los años 60 cuando el microbiólogo Robert Guthrie y el bioquímico Louis Woolf desarrollaron análisis sencillos y sensibles para la detección, entre otras ami-

Correspondencia: Unidad de Enfermedades Metabólicas. Servicio de Pediatría
Hospital Universitario Miguel Servet
Paseo Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza
igarciaj@salud.aragon.es
Recibido: marzo de 2015. Aceptado: abril de 2015

noacidopatías, de la fenilcetonuria, enfermedad que si no es tratada precozmente, tiene efectos devastadores sobre el desarrollo mental de los niños que la padecen. En España, bajo la iniciativa del Profesor Federico Mayor Zaragoza, se inició el primer programa de cribado neonatal en Granada en el año 1968, que posteriormente se extendió a toda España gracias, entre otras muchas acciones, a la puesta en marcha del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad, con el apoyo inestimable de su Majestad la Reina D^a Sofía.

Un programa de cribado neonatal ha de estar basado en principios éticos y debe garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos, la participación informada de los padres, la protección de la confidencialidad y el acceso al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de todos los niños afectados por las patologías cribadas.

En los últimos años, el desarrollo de nuevas tecnologías, particularmente la espectrometría de masas en tandem y las plataformas de "alto rendimiento" para el análisis de mutaciones, ha hecho posible que se puedan detectar más de 50 enfermedades genéticas diferentes en una única muestra de sangre en papel del recién nacido.

Es cierto que existen dos categorías de enfermedades genéticas detectables; un grupo relativamente pequeño de ellas bien conocidas y tratables, que satisfacen los criterios clásicos de Wilson-Jungner (Tabla I) para ser incluidas en los programas de cribado neonatal, y otro grupo potencialmente mayor, constituido por enfermedades poco conocidas y algunas sin tratamiento, que sólo cumplen algunos de los criterios. El principal objetivo de la detección del primer grupo es el tratamiento precoz y efectivo del recién nacido afecto. El objetivo, no menos importante, de la detección del segundo grupo sería el avance científico en el conocimiento de la enfermedad,

que redundaría finalmente, en el hallazgo de un tratamiento eficaz. Son pocas las enfermedades que cumplen estos requisitos clásicos adoptados por la Organización Mundial de la Salud para ser objeto de cribado neonatal, pero los avances tecnológicos aplicados al cribado neonatal, asociados al desarrollo en el diagnóstico y la incorporación de nuevos tratamientos que, aunque no sean curativos para ciertas enfermedades, sí mejoran la calidad de vida de los afectados, han abierto nuevas posibilidades para la incorporación de otras "detecciones" en los programas de cribado neonatal, que están sufriendo grandes cambios a nivel mundial.

EVOLUCIÓN DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO

Durante mucho tiempo la detección de estas enfermedades estuvo basada en un test bioquímico diferente para la detección de cada una de las enfermedades. La evolución de esta tecnología ha sido lenta y ha frenado el desarrollo de los programas de cribado durante mucho tiempo. El desarrollo de una nueva tecnología, la Espectrometría de Masas en Tandem, y su introducción en los laboratorios de cribado en el año 1995, modificó de forma drástica la evolución de estos programas. Esta tecnología permite la detección simultánea de más de 40 enfermedades basándose en el análisis de aminoácidos y acilcarnitinas.

En la comunidad internacional, los programas de cribado neonatal han «crecido» de forma diferente. En Estados Unidos, el American College of Medical Genetics (ACGM), en el año 2005, recomendaba incluir en los programas de cribado un panel de 29 enfermedades principales y otras 25 de forma secundaria, y en la actualidad, prácticamente en todos los estados ya se ha adoptado el panel principal.

Tabla I. Criterios de Wilson-Jungner (*Principles and practice of screening for disease*, 1968).

- La enfermedad debe ser un importante problema de salud.
- Debe haber un tratamiento aceptado para los pacientes diagnosticados.
- Debe haber facilidades para el diagnóstico y tratamiento.
- Debe haber un periodo asintomático en la enfermedad.
- Debe haber una prueba disponible para su detección.
- La prueba debe ser aceptable para la población.
- Debe ser conocida la historia natural de la enfermedad.
- Debe haber un acuerdo sobre quién debe ser tratado como paciente.
- El coste del diagnóstico de un caso positivo debe ser económico.
- La detección de un caso debe ser un proceso continuo.

La Comisión de las Comunidades Europeas en su Comunicación al Parlamento, al Consejo, al Comité de las Regiones y al Comité Económico y Social Europeos sobre «Las enfermedades raras: un reto para Europa», fechada el 11 de noviembre del 2008, hace referencia al cribado neonatal del modo siguiente: *El cribado neonatal de la fenilcetonuria y del hipotiroidismo congénito es habitual en Europa y resulta muy eficaz para prevenir las discapacidades de los niños afectados. El desarrollo tecnológico permite hoy en día hacer numerosos análisis a bajo coste, también automatizados, de muy diversas enfermedades raras, especialmente trastornos metabólicos y afecciones genéticas en general. Se recomienda fomentar la cooperación en este campo para obtener los datos en los que puedan basarse las decisiones de los Estados miembros. La Comisión va a llevar a cabo a nivel de la UE una evaluación de las actuales estrategias de cribado poblacional (incluido el cribado neonatal) para enfermedades raras y nuevas enfermedades potenciales a fin de aportar a los Estados miembros datos (incluidos los aspectos éticos) en los que basar sus decisiones políticas.*

En Europa se ha implementado el cribado neonatal expandido en numerosos países como Austria, Bélgica, Dinamarca, Holanda, Polonia, Italia, Portugal, Alemania, etc. En España, prácticamente todas las comunidades autónomas realizan cribado metabólico ampliado aunque con distinto número de enfermedades cribadas, Galicia, Murcia, Andalucía, y Aragón, han sido las comunidades pioneras en su implantación, y ya se han detectado precozmente numerosos niños afectados pero en fase presintomática. El objetivo es seguir adelante intentando conseguir una cartera de servicios consensuada de manera que ningún recién nacido de este país sufra una enfermedad metabólica hereditaria que pudiéndose técnicamente detectar precozmente, no se haga por falta de voluntad política.

TOMA DE MUESTRA

Las muestras de sangre impregnada sobre papel tienen unas características físicas diferentes de las de las muestras líquidas y éstas afectan a la precisión y exactitud de los ensayos empleados. Las imprecisiones están habitualmente por encima del 6%, alcanzando incluso el 10% debido a problemas de homogeneidad en la distribución de la sangre y en función de la composición del papel elegido.

La estandarización se ve afectada por el tipo de papel, el volumen de sangre impregnado, el hematocrito y la parte de la mancha de sangre de donde es tomado un disco para realizar las pruebas. En contrapartida, se trata de muestras que, una vez secas, se mantienen estables

durante largos períodos de tiempo debido a que los procesos de degradación biológica tienen lugar habitualmente por vía húmeda.

Las muestras de sangre seca para el cribado neonatal son obtenidas habitualmente por el personal de los centros sanitarios durante los primeros días de vida. Sin embargo, se trata de un procedimiento fácilmente realizable también por personal no sanitario, si se siguen unas sencillas normas.

Las muestras de sangre seca recogida sobre papel para detectar Errores Congénitos del Metabolismo tienen en la actualidad un amplio uso fuera también de este renovado campo. Las muestras así obtenidas pueden ser utilizadas también, en algún caso con ligeros cambios en su conservación o en el papel empleado, para la detección de anemias, de enfermedades infecciosas, estudios de DNA o para otros análisis.

La sangre debe ser obtenida de la porción medial o lateral de la superficie plana del talón cuando se trata de recién nacidos, aunque también es válida la punción en el dedo si se trata de niños mayores. Debe evitarse siempre el área central del pie, por la eventual posibilidad de dañar nervios, tendones o incluso el cartílago.

La punción debe realizarse sobre el pie convenientemente masajeados para aumentar el flujo sanguíneo y en una zona previamente desinfectada con alcohol al 70%. Con una lanceta estéril, se debe realizar una incisión de aproximadamente 2 mm. de profundidad para que el flujo sanguíneo sea suficiente. Desechada la primera gota de sangre, por contener restos celulares, se dejan fluir las gotas para que caigan sobre el papel, presionando suavemente el pie.

La sangre debe impregnar bien el papel para permitir una adecuada estandarización de las técnicas. Se debe dejar secar a temperatura ambiente y fuera de luz solar directa y asegurar su almacenamiento en condiciones adecuadas si no va a ser procesada en las 24-48 horas siguientes.

El papel empleado para la recogida, suministrado habitualmente por los diferentes centros de cribado neonatal conjuntamente con el resto del material necesario y la ficha de registro, responde a unas características muy especiales de absorción y su uso controlado permite el intercambio de muestras entre laboratorios. Se considera óptimo que las manchas de sangre contengan al menos 75 μ L (13 mm. de diámetro aprox.).

Hay diferentes situaciones que pueden aconsejar la repetición de la toma de muestra o la modificación de la fecha recomendada con carácter general. El «Clinical and

Laboratory Standards Institute» (CLSI) ha elaborado un documento con recomendaciones para los niños de bajo peso, menos de 2.000 g, o con sospecha de patología al nacimiento. También se realizará una segunda toma de muestra en caso de nutrición parenteral o en presencia de cualquier patología que cuestione la validez del resultado. En caso de transfusión sanguínea previa, se recomienda repetición a la semana y al mes post-transfusión.

En España existen distintas formas de actuar a la hora de la toma de muestra (doble muestreo, muestra única, fecha de toma de muestra, recogida de muestra de orina al mismo tiempo que la sangre, etc.). En la actualidad la mayoría de los centros realiza una extracción única de sangre a partir del 3^{er} día de vida (al menos con 48 horas de vida) y preferencialmente antes del 6^o día y solo unos pocos aún realizan doble extracción. Tres laboratorios trabajan con muestras de sangre y orina.

CRIBADO METABÓLICO NEONATAL AMPLIADO USANDO ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TANDEM

La espectrometría de masas permite la identificación y cuantificación de moléculas en base a su peso ó masa molecular.

Las técnicas de espectrometría de masas para el diagnóstico de enfermedades metabólicas fueron desarrolladas a principios de los años setenta. La metodología básica para el cribado de enfermedades metabólicas en un neonato por espectrometría de masas, está basada en la determinación de la concentración de aminoácidos y acilcarnitinas por MS/MS.

Un importante número de laboratorios han adoptado esta tecnología para el cribado neonatal sobre muestras de sangre impregnadas en papel. Con ella se pueden detectar más de 30 ECM (Tabla 2).

El análisis de aminoácidos y acilcarnitinas en las muestras de sangre impregnadas sobre papel mediante Espectrometría de Masas en Tandem (MS/MS) permite la ampliación de los programas de cribado neonatal a una lista de más de treinta Errores Congénitos del Metabolismo que afectan al ciclo de la urea, aminoácidos, ácidos orgánicos y -oxidación de los ácidos grasos.

CRIBADO NEONATAL DE LAS GALACTOSEMIAS

Las Galactosemias son errores congénitos del metabolismo de la galactosa que pueden ser causados por tres déficits diferentes: La galactosa 1-fosfato uridil transferasa

(GALT), la UDP galactosa 4-epimerasa y la galactokinasa. Todos ellos conllevan acumulación de galactosa en sangre y los dos primeros también de galactosa 1-fosfato (Gal-1-P) en la sangre y tejidos. Se trata de alteraciones que, si no son tratadas precozmente, provocan retrasos graves, cirrosis, cataratas e incluso muerte en el período neonatal y por ello se incluyen en numerosos programas de cribado neonatal (53). Su incidencia es variable, se sugiere que en algunos países de Europa está en torno a 1/35.000 (54) y en España está entre esa cifra y 1/48.000.

Entre los métodos utilizados están los que hacen uso de muestras de orina y se basan en el carácter reductor de los azúcares. El programa de Cribado Neonatal de Galicia, que incluye muestra de orina en papel, realiza un ensayo de este tipo y ha permitido detectar, más de 17 casos en 772.000 muestras (1/45.400).

Los métodos más comúnmente utilizados consisten en cuantificar la galactosa sobre las muestras de sangre impregnada en papel. Inicialmente se utilizaron métodos microbiológicos para medir tanto la galactosa como la gal-1-fos. Sin embargo, estos métodos están en la actualidad en desuso por las interferencias de los antibióticos y por no ser automatizables. El test de Beutler, que mide la actividad de la GALT, es asimismo poco usado en la actualidad por sus problemas, p. ej en caso de transfusión o de mala conservación de las muestras, y por permitir detectar solamente uno de los tres tipos. Se han desarrollado métodos fluorimétricos que son rápidos, sensibles y específicos, fácilmente automatizables y permiten medir simultáneamente galactosa y gal-1-fosfato y pueden además combinarse con otros ensayos del mismo tipo para el cribado de otras enfermedades.

El cribado de galactosemia puede asimismo realizarse por espectrometría de masas en tandem midiendo hexosas monofosfato en sangre. Se trata de un ensayo rápido y reproducible que está en uso en el centro de cribado de Galicia desde 2002. Tiene el inconveniente de no detectar los déficits de galactokinasa, la forma más infrecuente, pero que combinado con el análisis de la orina da excelentes resultados.

CRIBADO NEONATAL DEL DÉFICIT DE BIOTINIDASA

La deficiencia en Biotinidasa es un desorden autosómico recesivo que usualmente se manifiesta en la infancia, cuyo hecho fisiopatológico central radica en una alteración del metabolismo de la biotina que origina una deficiencia múltiple en carboxilasas. Sus consecuencias metabólicas características son debidas al papel que las carboxilasas juegan en la gluconeogénesis, síntesis de ácidos grasos y

Tabla II. Relación de alteraciones potencialmente detectables en un programa de Cribado Neonatal por Espectrometría de Masas en Tandem (Cocho JA et al.).

Alteraciones de los aminoácidos	Marcadores	Prevalencia
• Fenilcetonuria	Fen Tyr Fen/Tyr	1/13.705
• Jarabe de Arce	Leu, Val	1/31.978
• Tirosinemia I	Tyr	1/58.537
• Acidemia Arginosuccínica (ASA)	Cit.	1/175.613
• Citrulinemia I	Cit	1/175.613
• Citrulinemia II	Cit	ND
• Homocistinuria	Met	1/175.613
• Hipermetioninemia	Met	1/21.952
• Síndrome HHH (hiperomitinemia, hiperamonemia, homocitrulinuria)	Om	ND
• Argininemia	Arg	1/175.613
• OTC (Deficiencia de ornitina transcarbamilasa)	Cit.	ND
• Hiperprolinemia	Pro	1/43.903
• Hidroxiprolinemia	HPr	1/175.613
Alteraciones de las acilcarnitinas:		
Defectos en la beta oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y en el metabolismo de Acidos Orgánicos		
• MCD (Deficiencia múltiple de acil- CoA deshidrogenadas, Aciduria glutárica tipo II)	C4, C5, C6, C8, C10	ND
• SCAD (Deficiencia de acil- CoA deshidrogenasa de cadena corta)	C4, C4/C2	1/35.123
• MCAD (Deficiencia de acil- CoA deshidrogenasa de cadena media)	C6, C8, C10:1, C8/C10	1/18.328
• VLCAD (Deficiencia de acil- CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)	C14, C14:1, C14:2, C16:1	ND
• LCHAD (Deficiencia de hidroxiacil- CoA deshidrogenasa de cadena larga)	C16OH, C18:1OH, C18:2OH	1/43.903
• TFP (Deficiencia de la proteína trifuncional)	C16:OH, C18:1OH	ND
• CPT-I (Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I)	C0, C16	ND
• CPT-II (Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II)	C16, C18:1, C18:2	ND
• Deficiencia primaria de carnitina (Deficiencia del transporte de la carnitina)	C0	1/175.613
• Deficiencia de la Carnitina Acilcarnitina Translocasa	C16DC	ND
Alteraciones en el metabolismo de Acidos Orgánicos		
• Acidemias Metilmalónicas	C3, C4DC, C3/C2	1/57.560
• Acidemia Propiónica (Deficiencia de propionil-CoA carboxilasa)	C3, C3/C2	1/86.806
• Acidemia Isovalérica (Deficiencia de isovaleril-CoA deshidrogenasa)	C5, C5/C2	ND
• Acidemia Glutárica tipo I (Deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa)	C5DC	1/36.657
• Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	C5OH	1/53.538
• Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (materna)	C5OH	1/175.613
• Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa	C5OH, C6DC	1/175.613
• Deficiencia mitocondrial de Acetoacetyl-CoA tiosulfurotransferasa	TigIil, C5OH	ND
• Deficiencia de malónil-CoA descarboxilasa	C3DC	ND
• Deficiencia de 2-metilbutiril CoA deshidrogenasa	C5, C5/C2	ND
• Deficiencia de 2,4 dienoil-CoA reductasa	C12:2	ND

catabolismo de aminoácidos. Su espectro clínico es amplio e inespecífico, predominando los signos dermatológicos y neurológicos. El diagnóstico se realiza midiendo la actividad de la biotinidasa.

La deficiencia en biotinidasa ha sido incluida en algunos cribados neonatales ya que el niño afectado no exhibe síntomas al nacer, es una enfermedad que produce severos daños neurológicos, el tratamiento de estos pacientes consiste en la administración oral de dosis farmacológicas de biotina, lo cual evita la aparición de los síntomas y el desarrollo normal del paciente. De forma general se habla de una incidencia de la deficiencia total de biotinidasa de 1:112.300 variando mucho en función de la población que se estudia. En la comunidad Gallega en la que se lleva haciendo el cribado desde mediados de 1987 tienen una incidencia de 1:61.226 para déficit total y 1:27.211 para la deficiencia parcial.

Se requieren estudios poblacionales para evaluar el coste-efectividad del diagnóstico precoz de esta enfermedad debido a la simplicidad y el bajo coste de este cribado comparado con los beneficios de prevención de los severos daños neurológicos que presentan estos pacientes.

CRIBADO NEONATAL DE LAS ALTERACIONES LISOSOMALES

Las alteraciones lisosomales por depósito (LSD) representan un grupo de más de 50 enfermedades distintas resultantes todas ellas de la deficiencia de una proteína lisosomal determinada o de otras que intervienen en la biogénesis lisosomal. Su prevalencia estimada oscila entre 1/50.000 y 1/4000000 aunque su prevalencia combinada se considera que está entre 1/1500 y 1/7000. La detección bioquímica de este grupo de enfermedades es difícil debido a la falta de marcadores generales y específicos en sangre y a la heterogeneidad química del material acumulado.

Mediante adaptaciones fluorimétricas de métodos clásicos de enzimología se pueden identificar los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I y también varios grupos más como Pompe, Gaucher, Sandhoff, Nieman-Pick y Tay-Sachs. Esta tecnología es ampliamente utilizada para el diagnóstico de las LSD y también por algunas de las iniciativas de cribado neonatal desarrolladas pero tiene la limitación de no permitir fácilmente detecciones múltiples.

Se encuentra en fase de estandarización el cribado para las enfermedades de Pompe, Gaucher, Fabry, Nieman-Pick B y Krabbe.

CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES PEROXISOMALES

Dentro del grupo denominado como alteraciones del metabolismo del peroxisoma se encuentran una serie de enfermedades con clínica muy marcada, gran heterogeneidad genética y fenotipo característico cuyo diagnóstico se suele realizar a partir de la elevación de los ácidos grasos de cadena muy larga en plasma por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Se han desarrollado adaptaciones para cribado neonatal que permiten el diagnóstico de pacientes con el síndrome de Zellweger mediante la medida de los ácidos pristánico y fitánico en muestras impregnadas en papel. Más recientemente se han desarrollado aplicaciones por MS/MS que permiten su diagnóstico a partir de los ésteres dimetilaminoetilo de los ácidos grasos de cadena muy larga pero quizá la vía más interesante, por ser susceptible de acoplarse a los actuales programas de cribado por MS/MS es a través de una ampliación de los perfiles de acilcarnitinas a las carnitinas dicarboxílicas de cadena larga (C16 y C18) y a carnitinas de cadena muy larga (hasta C26).

Es posible hacer el cribado neonatal de la adrenoleucodistrofia ligada a X (X-ALD) mediante espectrometría de masas en tándem haciendo uso de una técnica recientemente validada con una serie amplia de pacientes y que será adaptada al trabajo con series grandes de muestras.

INFORMACIÓN A LOS PADRES

Se debe de contestar a las siguientes preguntas:

¿Por qué se les realiza el cribado neonatal a los bebés?

¿Cómo se realiza el cribado?

¿En que momento se realiza?

¿Qué ocurre si el bebé nace en casa, o me voy del hospital antes de las 24 horas?

¿Puedo esperar a realizar el cribado neonatal?

¿Qué significa que el cribado es negativo?

¿Qué significa que se debe de repetir de nuevo el cribado?

¿Qué enfermedades incluye el cribado?

¿Qué ocurre si se confirma que el bebé padece una de esas enfermedades?

OTRAS SITUACIONES RELACIONADAS CON LA PRUEBA DEL TALÓN

El perfil de acilcarnitinas puede mostrar alteraciones que son pueden indicar otra patología distinta de un EIM, como por ejemplo la existencia de una afectación

hepática no secundaria a un error congénito del metabolismo.

En otras ocasiones, la elevación de un metabolito puede ser debida a otros EIM, no incluidos en el programa de cribado. Por ello la alteración inicial de la prueba del talón, debe de ir acompañada de otros estudios metabólicos para evitar «malinterpretar» el resultado obtenido.

DIFICULTADES

- Confirmación de los positivos de distintas enfermedades.
- Diversas situaciones dan falsos positivos y negativos: prematuros, algunas leches, medicaciones.
- Las muestras tomadas más allá del 6º día deben ser evaluadas con diferentes rangos de referencia.

NUESTRA EXPERIENCIA

Hasta septiembre de 2014, se han cribado en Aragón un total de 69.493 niños. Se detectaron 132 niños a los que hubo que repetir el cribado por resultado alterado en la primera determinación; de éstos se diagnosticaron con alguna enfermedad metabólica 27 niños, lo que supone una incidencia de ECM de 1/2573 recién nacidos.

Al realizar los estudios familiares de estos pacientes, se han detectado 9 familiares afectados de ECM. Otras alteraciones detectadas han sido tirosinemias transitorias y deficiencias de Vitamina B12.

En los familiares detectados, un padre afecto de MCAD tenía problemas de hipoglucemias, una madre con MCG había tenido importantes problemas en el embarazo; los pacientes afectados de HPA precisan seguimiento y una de ellas es una madre que ha precisado tratamiento durante otro embarazo. Los pacientes afectados de MAT I/III no presentaban ninguna sintomatología.

COMENTARIOS

Los programas de cribado neonatal cumplen una importante tarea de prevención en todo el territorio nacional. Sin embargo, en este momento, existe un componente de distorsión territorial muy importante que hace que no exista principio de equidad entre la atención preventiva que reciben nuestros recién nacidos dependiendo de la Comunidad Autónoma donde vean la luz.

La implantación del cribado ha cambiado radicalmente el pronóstico de estos pacientes.

Tabla I. Enfermedades metabólicas detectadas en Aragón entre septiembre 2009-septiembre 2014.

Enfermedad metabólica	N
Hiperfenilalaninemia	6
Fenilcetonuria	2
Tirosinemia	1
Homocistinuria	1
Def. MAT I/III	3
Defectos de la betaoxidación de cadena corta	4
Defectos de la betaoxidación de cadena media	4
Metilcrotonilglicinuria	3
Deficiencia de Isobutil CoA deshidrogenasa	1
Deficiencia de holocarboxilasa	1
Aciduria isovalérica	1

Tabla II. Enfermedades metabólicas detectadas en familiares.

Enfermedad metabólica	N
Defectos de la betaoxidación de cadena media	3
Metilcrotonilglicinuria	1
Hiperfenilalaninemia	2
Deficiencia de MAT I/III	3

25 años después de iniciar el cribado neonatal, hay que replantearse los objetivos y metas clínicas y terapéuticas en estas patologías. El aumento de la supervivencia y la desaparición de los problemas neurológicos en algunas patologías condiciona la aparición de nuevos retos a los que dar respuesta.

El cribado neonatal expandido debe ser incluido en los planes nacionales de enfermedades raras y garantizar el acceso a los test confirmatorios, seguimiento clínico y tratamiento.

La creación de UNIDADES DE REFERENCIA y equipos multidisciplinares para el diagnóstico y seguimiento es indispensable para una asistencia de calidad (optimizar circuitos y conocimientos, disminución gasto sanitario.).

CONCLUSIONES

1. El desarrollo de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) permite detectar hasta 34 enfermedades diferentes con una sola muestra de sangre.