

## Programa de metabopatías

*Program for the early detection of metabolic diseases*

Pablo Sanjurjo Crespo

Laboratorio de Metabolismo. Servicio de Pediatría. Hospital de Cruces  
Catedrático de Pediatría UPV

### RESUMEN

**En este trabajo se resumen los objetivos y organización del programa de metabopatías de la CAPV, modelo de referencia para otros programas similares establecidos posteriormente. El programa se inició con una experiencia piloto en el Hospital de Cruces en 1981 contando con el apoyo decidido de Javier Sáenz de Buruaga.**

**PALABRAS CLAVE:** Metabopatías. Programa de detección precoz.

### LABURPENEA

**Lan honetan helburuak eta EHAE-ko autonomi elkargoko metabopatía programaren antolaketa laburtzen da, geroago egin diren antzeko lanentzako eredu bezala erabilia izan dena. Programa esperientzia piloto bezala Gurutzetako ospitalean hasi zen 1981. Urtean Javier Sáenz de Buruagaren babesarekin.**

### ABSTRACT

**In this paper the main objectives and functioning of the Program for the early detection of metabolic diseases of the Basque Country is presented. This program has been a reference model for a number of other such initiatives set up in later years. The program started in 1981 with the definite support of Javier Saenz de Buruaga.**

**KEY WORDS:** Metabolic diseases. Programme for early detection.

Fue un honor para mí que a lo largo de los años 1980-1 el entonces responsable del programa Javier Sáenz de Buruaga y su Director del Departamento de Salud, Gabriel Aranguren contaran con el Dr Justino Rodríguez-Alarcón y conmigo para estructurar y desarrollar este programa que se inició con un plan piloto en el Hospital de Cruces en 1981 y se expandió a toda la Comunidad Autónoma en 1982. Este programa logró una cobertura poblacional cercana al 100% desde sus inicios y su estructura y función fue imitándose paulatinamente en el resto del Estado.

La detección poblacional o screening neonatal de los errores innatos del metabolismo supone un arma diagnóstica de primer orden para aquellas enfermedades que cumplen unos requisitos reportados por la OMS desde 1968 (1). Los aspectos críticos de estos programas sanitarios preventivos se basan en:

- Elegir de manera adecuada de las enfermedades a detectar y la tecnología a utilizar, y mantener control de calidad de dichas determinaciones (2).

Correspondencia: Pablo Sanjurjo Crespo  
Servicio de Pediatría (Laboratorio)  
Hospital de Cruces  
Plaza de Cruces, s/n  
48903 Cruces-Barakaldo. Bizkaia.

- Conseguir una cobertura poblacional cercana al 100% de los recién nacidos
- Obtener una sólida estructura para mantenerse de forma ininterrumpida y ser suficientemente dúctiles y dinámicos como para poder implementar la detección de nuevas enfermedades que cumplan total o parcialmente los requisitos preestablecidos
- Tener en cuenta los aspectos éticos recomendados por los expertos (3).
- Estar engranados con Unidades de Seguimiento Clínicas de suficiente garantía como para intervenir adecuadamente en el diagnóstico diferencial, tratamiento y seguimiento de los casos detectados.

Desafortunadamente pocas enfermedades cumplen holgadamente los requisitos recomendados por los expertos epidemiológicos para ser incluidas en los programas de despistaje neonatal. En la mayor parte de los países industrializados (4) sólo se efectúa de forma sistemática el screening del hipotiroidismo (HT) y la fenilcetonuria (PKU).

Dentro de los diversos criterios generales recomendados para que una determinada enfermedad se incorpore a los programas de detección neonatal destacan:

- la existencia de un marcador bioquímico adecuado: barato, sensible y específico, que no origine “falsos negativos” y la menor proporción de “falsos positivos” posibles
- que existan actualmente posibilidades de tratamiento eficaz para la enfermedad que se desea detectar, de forma que se pueda evitar su desarrollo clínico o sus complicaciones.

Este último criterio implica también el que exista suficiente intervalo libre entre el nacimiento y el momento de aparición de los síntomas clínicos. Existen determinados EIM como algunas acidemias orgánicas o la forma neonatal aguda de la enfermedad de jarabe de arce en los que el comienzo de los síntomas puede estar tan cercano al nacimiento que resulte necesario efectuar un diagnóstico metabólico urgente individual, concepto éste alejado de la definición y los objetivos del screening neonatal. Otros criterios son también importantes desde el punto de vista sociosanitario pero en cuanto a aspectos más economicistas, como son que la enfermedad represente un problema de cierta entidad (para evitar las enfermedades muy poco frecuentes) o que exista una aceptable relación coste-beneficio. Finalmente, existen criterios para la incorporación de ciertas enfermedades derivados de razones específicas como son:

- que exista una elevada frecuencia étnica de padecimiento de un problema generalmente infrecuente (caso de la tirosinemia aguda en la zona de Quebec o la enfermedad de Tay-Sachs en los judíos ashkenazis)
- razones metodológicas, como la incorporación al screening de metodología puntera tipo espectrometría de masas (tandem mass Spectrometry) que automatiza la detección conjunta de un grupo de enfermedades metabólicas.

La probable y deseable incorporación de esta metodología en la detección neonatal de enfermedades metabólicas en el conjunto del Estado no está exenta de ciertos riesgos. Independientemente de su eficacia demostrada (5), adecuada relación coste/beneficio (6) y organización supracomunitaria de Centros Bioquímicos en los que se centralice esta metodo-

logía (la necesidad de racionalizar el número de Centros se calcula en aproximadamente en 1x100.000 nacimientos, lo que representaría un total de 4 en todo el Estado (7)), mi preocupación de tipo personal se centra en la necesaria existencia de un perfecto engranaje de las Unidades de Screening Bioquímico con las Unidades de Seguimiento Clínico que deberán encargarse tanto del diagnóstico diferencial como del adecuado tratamiento de los casos detectados. ¿Es ello actualmente posible en todas las Comunidades? ¿Existen expertos clínicos de garantía para hacerse cargo de la gran diversidad de patología metabólica detectable mediante esta nueva metodología?

Existe un número elevado de enfermedades que cumplen parte de los requisitos importantes para ser introducidas en un programa de screening neonatal (8). Muchos centros norteamericanos y europeos que efectúan detección neonatal sistemática incorporan algunas de ellas, además de la fenilcetonuria (9) y el hipotiroidismo congénito (10). Las más destacables son: galactosemia, enfermedad de "jarabe de arce", homocistinuria, déficit en biotinidasa, hiperplasia adrenal congénita, fibrosis quística del páncreas, anemia de células falciformes y tirosinemia (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19). Otras entidades como el déficit de adenosina-desaminasa o la distrofia muscular de Duchenne (20), también son contemplados por algunos programas de screening neonatal mediante las determinaciones de ADA (adenosinadesaminasa) y CK (creatininasa) respectivamente. Por fin, entidades no metabólicas como la toxoplasmosis (21) (Test: ELISA –IGM específico), el neuroblastoma (22) (mediante la determinación de ácido vanilmandélico), e incluso SIDA neonatal forman parte de programas o estudios piloto de detección neonatal.

El "alta muy precoz" que se efectúa actualmente en las maternidades (en algunos casos inferior a las 24 horas desde el nacimiento) ha complicado los programas de detección neonatal. Este hecho ha obligado a los expertos (23) a tomar medidas, en aras a evitar problemas de "falsos negativos" derivados de la precocidad en la toma de la muestra, con la posibilidad subsiguiente de importantes reclamaciones legales. La medida más importante es efectuar la recogida de la muestra pasadas las primeras 24 horas de vida; si la muestra recolectada es anterior a este intervalo, se requiere una segunda muestra del recién nacido para garantizar el resultado (24).

Podríamos finalizar concluyendo:

- que la detección neonatal de las enfermedades endocrino-metabólicas es un arma importante en el diagnóstico y tratamiento de las mismas así como uno de los logros científicos más brillantes de los últimos tiempos respecto a estas enfermedades
- que determinadas enfermedades como la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito, que cumplen perfectamente todos los requisitos de un programa de screening neonatal deben permanecer en los países en los que ya se están llevando a cabo e iniciarse en los que aún no han comenzado
- que otras enfermedades que cumplen casi todos los requisitos, como jarabe de arce, galactosemia, homocistinuria, tirosinemia, biotinidasa, mucoviscidosis podrían entrar en un programa de screening neonatal dependiendo de las prioridades sociosanitarias
- que la detección neonatal debe constituir un programa sanitario preventivo con características dinámicas, abierto a nuevas posibilidades metodológicas (espectrometría de masas, resonancia magnético-nuclear) y terapéuticas

(transplante de órganos, terapia génica) aplicable a enfermedades endocrino-metabólicas, genéticas o de otra índole.

## Referencias bibliográficas

- Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. Public Health Papers 34. 1968. Geneva: World Health Organization.
- Loeber G, Webster D, Aznarez A. Quality evaluation of newborn screening programs. *Acta Pædiatr* 1999; 88 Suppl 432:3-6.
- Hemerén G. Neonatal screening: ethical aspects. *Acta Pædiatr* 1999; 88 Suppl 432:99-103.
- Committee on Genetics. Newborn screening sheet facts. *Pediatrics* 1996; 98:473-501.
- 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-S8.
- Schoen EJ, Baker JC, Colby CJ and TT To. Cost-Benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening. *Pediatrics* 2002;110:781-6.
- M Vento Torres. La espectrometría de masas tándem (MS/MS): un avance en el cribado de metabopatías en el periodo neonatal. *An Esp Pediatr* 2002;56:585-6
- Sanjurjo Crespo P. Screening neonatal: ¿Debe ampliarse el número de enfermedades a detectar? *An Esp Pediatr* 1999; 50:539-541.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32:338-43.
- Dussault JH, Laberge C. Thyroxine (T4) determination by radioimmunochemical method in dried blood eluate: new diagnostic method of neonatal hypothyroidism? *Union Med Can* 1973;102:2062-4.
- Beutler E. "Galactosemia: screening and diagnosis" *Clin Biochem* 1991;24: 293-300.
- Diepenbrock F, Heckler R, Schickling H, Engelhard T, Bock D, Sander J. "Colorimetric determination on galactose and galactose-1-phosphate from dried blood". *Clin Biochem* 1992; 25:37-39.
- Snyderman SE, Sansaricq C. "Newborn screening for maple syrup urine disease". *J Pediatr* 1985; 107: 259-261.
- Pass KA, Amador PS, "Homocystinuria screening in newborns". In: Therrell BL, ed. *Laboratory methods for Neonatal screening*. Washington, DC: American Public Health Association; 1993: 125-131.
- Wolf B. "Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency". *J Inher Metab Dis* 1991, 14: 923-927.
- Cacciari E, Balsamo A, Cassio A, et al. "Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia". *Arch Dis Child* 1983; 58: 803-806.
- Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. "Dried-blood spot Screening for cystic fibrosis in the newborn". *Lancet* 1979;1: 472-474.
- Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. "Newborn screening for sickle cell disease": effect on mortality. *Pediatrics* 1988; 81: 749-755.
- Holme E, Linblad B, Lindstedt S. "Possibilities for treatment and for early prenatal diagnosis of hereditary tyrosinemia". *Lancet* 1985; 1: 527-529.
- Naylor EW, Hoffman EP, Paulus-Thomas J, et al. "Neonatal screening for Duchenne/Becker muscular dystrophy: reconsiderations based on molecular diagnosis and potential therapy". *Screening* 1992;1: 99-113.
- Weiblen BJ, Grady GF, Hoff R. "Screening for toxoplasmosis in newborn". In Therrell BL, ed. *Laboratory methods for neonatal screening*. Washington, DC: American Public Health Association ; 1993: 191-202.
- Seminar on screening for neuroblastoma. *Am J Hematol Oncol* 1992; 14: 312-341.
- Joint Astphld and Corn Committee: "Neonatal Screening standardization and recommendations". Second Draft. Twelfth National Neonatal Screening Symposium. Boston October 1996.
- Espada M, Marzana I, Rodríguez-Alarcón J, Arena J. Phenylketonuria Screening: Effect of early newborn discharge. *Book of Abstracts. 4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening*. Stockholm. Sweden 13-16 June 1999: p.63.