

Cribado neonatal de metabopatías congénitas

J. Galbe Sánchez-Ventura

Miembro del Grupo Infancia y Adolescencia del PAPPS. Pediatra de Atención Primaria. EAP Actur Norte. Zaragoza. España.

INTRODUCCIÓN

El cribado neonatal de metabopatías (CNM) puede ser definido como un programa de salud pública que, aplicando métodos de medicina preventiva sobre una población de una comunidad concreta, pretende reducir la morbimortalidad causada por algunos trastornos metabólicos de origen genético. Los CNM utilizan métodos bioquímicos de laboratorio para analizar muestras de sangre seca sobre papel de filtro y realizar el diagnóstico presintomático de la enfermedad. Estas muestras deben ser remitidas a un laboratorio central de referencia¹. El CNM no produce diagnósticos definitivos en primera instancia sino que, al ser una actividad de cribado, clasifica a los individuos según el riesgo (alto o bajo) de padecer un trastorno. Por tanto, para el diagnóstico definitivo serán necesarias pruebas de confirmación.

La detección sistemática de metabopatías congénitas se inicia en España, al igual que en otros países de nuestro entorno, a finales de la década de los setenta. Desde entonces, la mayoría de los países desarrollados han introducido programas de detección de metabopatías, centrados fundamentalmente en el cribado del hipotiroidismo congénito (HC) y de la fenilcetonuria (FC). En algunos programas ha terminado incluyéndose el cribado de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). El número de pruebas de cribado realizadas y la frecuencia respectiva de HC en las distintas comunidades queda reflejado en la tabla I. Los criterios que deben cumplirse para incluir el cribado de errores innatos del metabolismo, son los siguientes¹⁻⁴:

- Debe tratarse de una anomalía relativamente frecuente, al menos 1:15.000 recién nacidos y no más de 1:100.000.
- Debe producir una grave anomalía metabólica.
- Debe ser difícil de diagnosticar clínicamente en el período neonatal.
- El diagnóstico clínico debe establecerse tras una fase preclínica asintomática.
- Debe existir un marcador bioquímico con una buena sensibilidad y especificidad, que permita discriminar los recién nacidos sanos de los enfermos durante la fase preclínica.
- Debe ser posible realizar un tratamiento de la enfermedad de forma precoz, que mejore sensiblemente el pronóstico de la misma.
- El coste del programa de prevención debe ajustarse a los criterios de evaluación económica, como todo programa de salud pública.
- Debe existir un consenso social de que esa actividad es prioritaria dentro de la oferta de servicios sanitarios públicos de esa comunidad.

Otras metabopatías, aparte del HC y la FC, han sido incluidas en distintos programas de cribado de metabopatías: déficit de 21

TABLA I Cribado de metabopatías congénitas en España

Trastorno/año	Cribados	Detectados	Incidencia	Edad al diagnóstico
FCFC hasta 1998	7.508.206	704	1:10.666	15,1 días
FC 1999	378.479	20	1:18.923	
HC hasta 1998	6.922.761	2.938	1:2.356	11,9 días
HC 1999	380.249	184	1:2.223	
HSC 1999	93.502	9	1:10.389	16,2 días
FQP 1999	37.425	10	1:3.743	19-37 días

FC: fenilcetonuria; HC: hipotiroidismo congénito; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; FQP: fibrosis quística de páncreas.
Modificada de Dulín et al⁴.

hidroxilasa, fibrosis quística, drepanocitosis, déficit de biotinidasa, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, galactosemia y otras. Su inclusión depende de la incidencia de las mismas en cada país, de la disponibilidad de recursos y de la política sanitaria.

Consentimiento informado y participación de la comunidad

Cada vez es más prevalente la idea de que debe obtenerse un consentimiento informado explícito de los participantes en los programas de actividades preventivas. Esto implica que debería informarse de forma clara, sencilla y continuada a los padres de los niños sometidos a cribado. Asimismo, deberían existir grupos de trabajo en los que participasen representantes de la población general, junto a expertos que examinasen las prioridades de los programas de CNM y participasen en el establecimiento de las mismas².

CRIBADO DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Magnitud del problema

Desde el nacimiento de los programas de cribado metabólico neonatal, cerca de 40 millones de niños en todo el mundo han sido sometidos a cribado para HC. En la tabla I se puede observar el número de niños examinados en España, Europa y Estados Unidos en los períodos de tiempo mencionados y la frecuencia de HC en cada una de estas comunidades. En España, la cobertura del CNM es prácticamente del 100%, así como del seguimiento posterior de los positivos. Cada año se diagnostican en España unos 100 recién nacidos, y el cómputo total desde la puesta en marcha del programa es de unos 1.500 niños que se han beneficiado del diagnóstico precoz⁵.

El hipotiroidismo fetal es causa de importantes alteraciones en el desarrollo cerebral del feto, y produce alteraciones estructurales permanentes. De las semanas 10 a la 18 de gestación se produce una fase de rápido crecimiento cerebral, y en este período es cuan-

TABLA II Signos y síntomas en el hipotiroidismo congénito

Fontanela posterior > 0,5 cm	Hipotonía
Ictericia prolongada	Trastornos alimentarios
Llanto ronco	Hipoactividad
Piel seca	Hipotermia
Ruido nasal	Bocio
Hernia umbilical	Somnolencia
Facies hipotiroidea típica	Pelo recio
Macroglosia	Vómitos
Estreñimiento	Bradicardia

Fuente: Rodríguez et al, 1994.

TABLA III Índice de hipotiroidismo neonatal (Letarte)

Característica	Puntuación
Sexo femenino	0,3
Gestación > 40 semanas	0,3
Ictericia	0,3
Peso > 3.500 g	0,5
Hernia umbilical	0,8
Trastornos alimentarios	0,9
Hipotonía	0,9
Estreñimiento	1
Macroglosia	1,1
Inactividad	1,1
Piel seca	1,4
Fontanela posterior > 0,5 cm	1,4
Facies hipotiroidea	2,8

Fuente: Letarte, 1980.

TABLA IV Valoración analítica del hipotiroidismo congénito primario

TSH (μU/ml)	T4 (μmU/ml)	Valoración
< 25	> 6	Normal
25-45	> 6	HC improbable
	< 6	HC muy probable
45-80	> 6	HC probable
	< 6	HC muy probable
> 80		HC muy probable

Fuente: Rodríguez et al, 1994.

do se forman los neuroblastos. La proliferación neuronal queda casi completada hacia los 7 meses de gestación, aunque puede continuar hasta los 6 meses de vida posnatal. La mielinización se ultima hacia el final del segundo año y la proliferación de la neuroglía a final del tercero. Las hormonas tiroideas son fundamentales en todo este proceso⁴, sobre todo para la mielinización de las fibras y la arborización de las dendritas. La síntesis fetal de hormonas tiroideas comienza hacia las semanas 10-12 y sus valores son bajos hasta la semana 20. En esta fase, el feto depende de las hormonas tiroideas maternas que atraviesan la placenta. Además, las hormonas tiroideas influyen en la osificación, el crecimiento, la producción de calor, la frecuencia cardíaca y otras importantes funciones. Hasta la vigésima semana de gestación el feto no es capaz de sintetizar sus propias hormonas tiroideas, pero sí que dispone de receptores para ellas. De esta forma, su función tiroidea es dependiente de las hormonas que le proporciona la madre a través de la placenta. Si en esta fase la madre padece un hipotiroidismo importante o una carencia grave de yodo, las consecuencias para el desarrollo cerebral del feto son irreversibles. Desde la semana 21 el feto es ya capaz de elaborar hormonas tiroideas, aunque todavía depende, en buena medida, de las de origen materno. El nacimiento prematuro priva al niño de una fuente importante de hormonas tiroideas cuando la elaboración propia aún no funciona a pleno rendimiento. Muchos recién nacidos con HC presentan un aspecto prácticamente normal. Se sabe que en el feto se produce un aumento de la enzima triyodotironindeyodinas en el SNC, que da lugar a concentraciones intracerebrales normales de T3.

El HC rara vez se podrá diagnosticar por la sintomatología clínica en un recién nacido. Se estima que sólo un 5% de los recién nacidos con HC presentarán sintomatología clínica. En la tabla II se muestran, de forma resumida, las manifestaciones más frecuentes. En la tabla III se describe el ya clásico índice de Letarte para la valoración del grado de hipotiroidismo, que es patológico con cifras superiores a 4^{5,6}. En la tabla IV se resumen las diferentes situaciones que se pueden encontrar en la práctica clínica.

Las causas más frecuentes del HC son las alteraciones de la embriogénesis con agenesia tiroidea o la ectopia tiroidea con tiroides hipoplásico, generalmente sublingual. En otras ocasiones, las alteraciones causantes del HC son las de la hormonogénesis tiroidea asociadas o no a bocio.

En algunos casos el HC es transitorio, aunque su repercusión neurológica pueda ser igualmente grave. Esto ocurre cuando hay un excesivo aporte de yodo durante el embarazo y el parto: jarabes yodados, contrastes radiológicos y antisépticos cutáneos. En otros casos, la causa es el uso de antitiroideos por parte de la madre o el paso transplacentario de anticuerpos antitiroideos. La inmadurez hipotalámica, el bajo peso para la edad gestacional o la prematuridad son también causas de HC. Existen casos secundarios o terciarios de origen hipofisario o hipotalámico, con deficiencia hormonal, aislada o múltiple. En estos últimos casos pueden asociarse a malformaciones de la línea media o a anoxia neonatal.

Desde un punto de vista comunitario, el cribado del HC se ha utilizado también como herramienta de monitorización de la carencia de yodo⁶ en una determinada región, país o comunidad. En las zonas con una alta prevalencia de la carencia de yodo, las cifras de TSH en el test de cribado neonatal tienden a ser más altas, por encima de 5 mU/ml. El objetivo debe ser que menos de un 3% de los tests con TSH superen esta cifra. Se clasifica la carencia yodada de una comunidad como tipo I, o leve si el porcentaje de tests de TSH > 5 mU/ml están entre el 3 y el 19,9%, de tipo II o moderada si esta cifra está entre el 20 y el 39,9%, y tipo III o grave si es mayor del 40%.

Diagnóstico

Se realiza mediante la valoración del índice de Letarte⁵⁻⁷ y las determinaciones de T3, T4, fT4, TSH, yoduria, tiroglobulina, anticuerpos antitiroideos, gammagrafía y ecografía tiroideas, y edad ósea. En algunos casos pueden ser necesarias otras pruebas. El tratamiento del HC se realiza con levotiroxina, que ha demostrado ser muy eficaz, siempre y cuando se inicie en los primeros 15 días de vida. El pronóstico está ligado a la duración del hipotiroidismo prenatal, que se correlaciona con el grado de retraso en la maduración ósea y con la precocidad de inicio del tratamiento. La dosis de levotiroxina oscila entre 10 y 15 μg/kg/día.

Prueba de cribado

Si bien lo ideal sería utilizar en todos los casos la determinación de T4 y TSH, los programas de cribado adoptan una de estas estrategias alternativas^{1,6-12}:

- Detección primaria de T4, seguida de la de la TSH en caso de que la T4 sea inferior al percentil 10.
- Determinación primaria de la TSH, seguida de la de T4 cuando ésta supera una cifra umbral alrededor de 25 μmU/ml.
- Determinación de T4 y TSH simultáneamente.
- Determinación de T4 y TSH más una segunda determinación 4-6 semanas después.

En Estados Unidos se ha adoptado la estrategia basada en la T4, mientras que en Europa y Japón se determina la TSH en primer lugar. La estrategia de la T4 es más costosa desde el punto de vista

TABLA V Cribado neonatal de la fenilcetonuria

Cifras de fenilalanina en mg/dl	Valoración
< 4	Normalidad
4-12*	Investigar tirosina y cofactores Valorar hiperfenilalaninemia transitoria Valorar test de sobrecarga
> 12*	Si > 6, valorar dieta pobre en fenilalanina Probable FC clásica Dieta pobre en fenilalanina Investigar tirosina y cofactores

*Al menos en 2 determinaciones analíticas.
Modificada de Baldellou et al¹³.

económico, pero permite la detección de HC secundarios, terciarios y por déficit de TBG sin elevación de la TSH; si bien en este caso serán necesarios para el diagnóstico los tests de TSH y TRF, y las determinaciones de TBG. Por el contrario, se puede decir que estos trastornos son mucho más raros, de menor gravedad y, en el caso de los HC secundarios y terciarios, generalmente asociados a otros defectos. El porcentaje de falsos positivos con la estrategia de la TSH como determinación primaria es alrededor del 0,05%, y del 0,3% para la estrategia de la T4. Los falsos negativos suponen entre un 5 y un 10% de todos los niños con HC para cualquiera de los tests. En la tabla II se incluye la interpretación del cribado.

Otro factor a tener en cuenta es el momento de la extracción. Se sabe que tras el nacimiento los valores de T3, T4 y TSH aumentan por causas no conocidas. Algunos niños prematuros tienen elevaciones de la TSH y amplias fluctuaciones en los valores de T3 y T4. Casi todos los autores proponen que el cribado se realice antes del alta del recién nacido de la maternidad⁹.

En los casos de altas precoces no es necesario realizar segundas determinaciones si se utiliza un sistema de determinación de TSH suficientemente sensible, ya que en este caso el índice de falsos positivos no es mayor. Cuando el cribado de HC se combina con el de HSC, se realizará una segunda determinación que corresponda con las 32 semanas de edad gestacional, ya que en estos niños se observa con frecuencia una elevación transitoria de la TSH. En cualquiera de los casos, se recomienda que el test se realice el quinto día de vida y los resultados no más tarde de los 15 días. El pronóstico del HC es, en general, bueno cuando el tratamiento se inicia antes de los 15 días de vida. Sin embargo, existe un subgrupo de niños que a pesar de ello presentan problemas de aprendizaje, trastornos en el desarrollo motor fino o problemas de conducta. Los factores de riesgo para estas alteraciones es presentar valores subóptimos de T4 al nacimiento, atireosis, edad ósea muy retardada (por debajo de las 34 semanas en recién nacidos a término) y retraso en el diagnóstico o en el inicio del tratamiento; este subgrupo de niños debería ser cuidadosamente observado para determinar la necesidad de intervención temprana sobre el desarrollo o sobre su educación.

CRIBADO DE LA FENILCETONURIA

Magnitud del problema

La fenilcetonuria es un trastorno innato del metabolismo en el que existe un defecto de hidroxilación de la fenilalanina (FA), que no puede convertirse en tirosina, como consecuencia del déficit de fenilalanin-hidroxilasa (FAOH) o de la dihidropterina reductasa (DPHR). Esta última enzima necesita para su actuación de la presencia de tetrahidrobiopterina (BH4). La tirosina se convierte así en un aminoácido esencial para el organismo, a la vez que se produce un aumento de la FA en la sangre y aumenta su transamina-

ción como vía metabólica alternativa. Asimismo, se acumulan los ácidos fenilpirúvico, fenilático y fenilacético. El defecto en la síntesis de FAOH se debe a una anomalía génica localizada en el cromosoma 12, y el de la DPHR en el cromosoma 4¹³. Existen también formas con déficit parciales. La incidencia de la FC en España es alrededor de 1:10.000 recién nacidos para la forma clásica, de 1:12.000 para las formas atípicas y de 1:6.500 para las formas transitorias. El número de recién nacidos sometidos a cribado en todo el mundo desde el nacimiento de estos programas es de unos 20 millones^{1,3,13}. La FC produce un retraso psicomotor y un deterioro intelectual, irreversibles en poco tiempo. Estos trastornos pueden prevenirse si se instaura precozmente una dieta pobre en fenilalanina. Pueden producirse cuadros psicóticos de tipo autista, convulsiones, síndrome de West, convulsiones generalizadas y también un eccema facial muy resistente. Los niños con FC suelen ser de tez pálida, rubios, y presentan un olor característico a paja mojada.

Los elevados valores de FA en la sangre dan lugar a alteraciones estructurales^{1,13} del SNC, con interferencia en el proceso de maduración cerebral, en la migración de los neuroblastos y en la estratificación del córtex. Hay también zonas corticales con heterotopia. Todo ello sugiere una alteración del desarrollo en el tercer trimestre de la gestación. Existen alteraciones en la mielinización, en las zonas de degeneración quística, tanto en la sustancia blanca como en la gris, e hipopigmentación del *locus coeruleus*. Estas alteraciones neuropatológicas producen un grave retraso mental si no se inicia precozmente una alimentación pobre en FA.

Cribado metabólico

La técnica más utilizada actualmente para realizar el cribado de la FC es la fluorimetría. La clásica técnica de Guthrie, descrita en 1963 por este autor, ha pasado a un segundo lugar. La técnica de Guthrie consiste en la detección de FA mediante la inhibición que el metabolito beta 2 tienilalanina, derivado de la FA, produce sobre el crecimiento de *Bacillus subtilis* (cepa ATCC 60.51)^{1,13}. En la tabla V se detalla la actuación a seguir, en función de las cifras de FA. No toda elevación de la FA sanguínea se debe a una FC. Existen formas debidas a una inmadurez enzimática. En algunos casos la inmadurez enzimática da lugar a cifras de FA de 5 a 10 mg/dl, y otras tras una sobrecarga oral. Si existe una deficiencia en el sistema de los cofactores, las cifras de FA pueden ser superiores a 15 mg/dl. En los casos de elevaciones moderadas estará indicado el test de la sobrecarga oral de FA con 100 mg/kg/día durante 5 días: cifras de 4-10 mg/dl de FA indicarán una hiperfenilalaninemia transitoria, de 10 a 20 mg/dl la forma atípica de FC, y FA > 20 mg/dl la FC clásica. En los casos de deficiencia de biopterina, la administración de ésta tras la sobrecarga oral de FA producirá un descenso de sus valores. El diagnóstico de la FC reside en la demostración del déficit enzimático intraeritrocitario¹³⁻¹⁵. El test de cribado tiene una sensibilidad y una especificidad cercanas al 99%¹³.

Seguimiento de los niños con fenilcetonuria

Es preciso instaurar precozmente un régimen dietético y se hará un seguimiento por parte de los profesionales especialistas en dietética, puesto que un régimen demasiado estricto puede dar lugar a importantes carencias nutritivas. Se deben monitorizar los valores de FA, manteniéndolos entre 3 y 6 mg/dl. El informe del Comité de Genética de la Academia Americana de Pediatría de 1992 recomienda que la dieta se prolongue de forma indefinida, puesto que los valores de FA elevados durante cortos períodos de tiempo pueden producir serios trastornos de conducta y eccema facial. Mención aparte merece el caso de las adolescentes fenilcetonúri-

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Rennie comprimidos masticables con sacarina. 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA: Un comprimido masticable contiene 600 mg de carbonato cálcico y 80 mg de carbonato de magnesio. 3. FORMA FARMACÉUTICA: Comprimidos

masticables. 4. DATOS CLÍNICOS: Indicación terapéutica: Tratamiento sintomático de las molestias propias de la hiperacididad gástrica, como acidez y ardor de estómago. Fisiología y forma de administración: Vía oral. Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis habitual es de 1 ó 2 comprimidos administrados preferentemente 1 hora después de las comidas y antes de acostarse. Adicionalmente, en caso de ardor de estómago entre dosis, puede administrarse una dosis extra. No tomar más de 6 comprimidos al día, salvo criterio médico. Los comprimidos deben masticarse o dejarse disolver en la boca. Contraindicaciones: Insuficiencia renal severa, hipercalcemia y arritmias de hipofosfatemia. Nefrolitiasis asociada a cálculos renales de calcio. Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Advertencias y precauciones especiales de empleo: Evitar el uso prolongado. No se debe tomar durante más de 2 semanas salvo criterio o supervisión médica. Si los síntomas se agravan o persisten, evaluar la situación clínica. Como ocurre con otros antiácidos, Rennie comprimidos masticables con sacarina puede enmascarar los síntomas de una afección gástrica mayor. Debe administrarse con precaución en el caso de pacientes con alteración de la función renal. Si se utiliza Rennie comprimidos masticables con sacarina en este tipo de pacientes, deberán monitorizarse regularmente los niveles plasmáticos de calcio y magnesio. La administración de dosis altas durante largo tiempo puede producir efectos indeseables como hipercalcemia, hipomagnesemia y acidosis metabólica (síndrome de leche-alcalina), especialmente en pacientes con insuficiencia renal. El uso prolongado probablemente potencia el riesgo de desarrollar cálculos renales. Uso en niños: No administrar en menores de 12 años, salvo criterio médico. Este medicamento contiene 0,4 g de sorbitol como excipiente por comprimido. Puede causar molestias de estómago y diarrea. No debe utilizarse en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: El uso simultáneo de calcitonina con suplementos de calcio puede antagonizar el efecto de la calcitonina en el tratamiento de la hipercalcemia. El uso simultáneo de fosfato sódico y calcio puede disminuir la eficacia del fosfato sódico de coluclax para prevenir la hipercalcemia. El uso de antiácidos orales (antágonos) junto con calcio puede incrementar la absorción de calcio. El uso de diuréticos tiazídicos con dosis elevadas de calcio puede producir hipercalcemia. El uso simultáneo de calcio y magnesio con sustancias como el etidronato, hierro, antidiabéticos, antihistamínicos, metformina, benzodiazepinas, teococina, difenil, antihistamínicos H₂, sucralfato, antibióticos orales derivados de la quinolona o indandona, tetraciclinas o quinolonas, puede disminuir la absorción de estas sustancias, por lo que se debe advertir a los pacientes para que separen la administración de estas sustancias con los suplementos de calcio y/o magnesio, de 1 a 3 horas. Las sales de calcio y/o magnesio en dosis que alcalinizan la orina pueden inhibir la excreción urinaria de antiácidos o quinolonas, lo que puede dar lugar a toxicidad. Las sales de calcio y/o magnesio, por alcalinización de la orina, pueden aumentar la excreción renal de salicatos y disminuir los niveles séricos, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis de salicatos. El uso simultáneo de vitamina D y calcio puede incrementar excesivamente la absorción intestinal de calcio, incrementando el riesgo de hipercalcemia en pacientes susceptibles. El uso simultáneo de vitamina D con antiácidos que contienen magnesio puede producir hipermagnesemia, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal crónica. El uso simultáneo y prolongado de leche o productos lácteos y carbonato cálcico puede dar lugar al síndrome de leche-alcalina. El uso simultáneo de sales de magnesio con glucósidos digitálicos, disminuye la absorción de estos últimos, viéndose así reducidos sus niveles en sangre. Las sales de calcio y magnesio pueden impedir la absorción de fosfatos. Interacciones con pruebas de diagnóstico: Las sales de calcio y magnesio pueden antagonizar el efecto de la pentagastrina y la histamina cuando se evalúa la función secretora ácida gástrica; no se recomienda administrar antiácidos en la mañana en que se van a realizar dichas pruebas. Las concentraciones séricas de calcio pueden aumentar cuando se administra este suplemento. Las concentraciones séricas de gastrina pueden aumentar con suplementos de calcio y magnesio. Las concentraciones séricas de fosfato pueden disminuir por uso excesivo de suplementos de calcio. Las concentraciones séricas de potasio pueden disminuir por el uso prolongado y excesivo de suplementos de magnesio. El pH sérico y urinario puede aumentar con la ingestión de antiácidos. Embarazo y lactancia: No se han realizado estudios adecuados y controlados en animales ni en humanos; sin embargo, se ha descrito que los antiácidos causan efectos adversos tales como hipercalcemia, hipermagnesemia y aumento de los niveles tóxicos en los feto y en los neonatos cuyas madres tomaron de forma crónica antiácidos que contienen calcio y/o magnesio, especialmente en dosis elevadas. No se han descrito problemas durante la lactancia en humanos; aunque en la leche materna se puede excretar cierta cantidad de calcio y magnesio, la concentración no es lo suficientemente grande como para producir efectos en el neonato. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: No se ha descrito ningún efecto en este sentido a las dosis establecidas. Reacciones adversas: Cuando se utiliza normalmente, a las dosis recomendadas, no es de esperar la aparición de efectos adversos. La utilización prolongada de altas dosis puede producir una hipermagnesemia o hipercalcemia y acidosis metabólica, depleción de fosfatos y nefrolitiasis, especialmente en pacientes con alteración de la función renal. A pesar de que el magnesio puede producir un efecto laxante y el calcio un efecto astringente, dado el bajo contenido de magnesio y calcio en Rennie comprimidos masticables con sacarina la dosis recomendada no son de esperar efectos indeseables en este sentido, aunque en algún caso se ha producido estreñimiento. Debido al CO₂ producido en el estómago puede presentarse flatulencia, eructos y distensión del estómago. Sobre la circulación: La administración prolongada de altas dosis de carbonato cálcico puede producir una hipercalcemia y alcalosis, lo que puede conducir a un aumento de los síntomas gástricos (náusea y vómitos), a una fatiga muscular, náusea o dificultad de orina y cálculos renales. En estos casos, sería recomendable suspender la administración del producto e hidratar al paciente. Asimismo, dosis elevadas de carbonato de magnesio pueden producir hipermagnesemia. 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Propiedades farmacodinámicas: Rennie comprimidos masticables con sacarina contiene, como principios activos, carbonato cálcico y carbonato de magnesio, sustancias con conocido efecto antiácido. La actividad de los antiácidos se basa en la neutralización del ácido gástrico. El carbonato cálcico neutraliza de forma rápida, potente y duradera. Este efecto se ve incrementado por la acción de carbonato de magnesio, antiácido de potente acción neutralizante también. El carbonato cálcico y el carbonato de magnesio reaccionan químicamente para neutralizar o tamponar el ácido existente en el estómago, pero no tienen efecto directo sobre su producción. Esta acción da lugar a un aumento del pH del contenido estomacal, aliviando de esta manera los síntomas de la hiperacididad. La capacidad neutralizante de 1 comprimido de Rennie comprimidos masticables con sacarina, de acuerdo con los estudios realizados (Jeppesen, 1994; Valler, 1994), es de 10 mEq H⁺. El inicio de la acción neutralizante se produce rápidamente. La administración de 2 comprimidos de Rennie comprimidos masticables con sacarina produce un rápido incremento de pH que se prolonga durante 60 minutos, aproximadamente. Propiedades farmacocinéticas: Calcio y magnesio: En el estómago, el carbonato cálcico y el carbonato de magnesio reaccionan con el ácido gástrico formando sales solubles de cloro. El calcio y el magnesio pueden ser absorbidos a partir de estas sales (solubles). El grado de absorción es, sin embargo, dependiente del paciente y de la dosis. Alrededor de un 10% de calcio y un 15-20% del magnesio, son absorbidos. En individuos sanos, las pequeñas cantidades de calcio y magnesio absorbidas son, por lo general, rápidamente eliminadas a través de los riñones en orina. Sin embargo, los pacientes con alteración de la función renal pueden desarrollar una elevación en las concentraciones séricas de calcio y magnesio. En el tracto intestinal, algunos jugos digestivos no gástricos convierten las sales solubles en sales insolubles, que son entonces eliminadas por las heces. Datos preclínicos sobre seguridad: No relevantes. 6. DATOS FARMACOLÓGICOS: Palación de excipientes: Sorbitol, almidón de maíz pregelatinizado, almidón de patata, lactosa, edulcorante de magnesio, parafina líquida ligera, arena de merca, sacarina sódica. Incompatibilidades: No se han descrito. Método de validación: 3 años. Precauciones especiales de conservación: Conservar en su envase original a temperatura inferior a 25°C. Naturalidad y contenido del envase: Rennie comprimidos masticables con sacarina se suministra en 3 blísters y 4 blísters de aluminio de 12 comprimidos cada uno. Instrucciones de uso/manipulación: Los comprimidos de Rennie comprimidos masticables con sacarina deben masticarse o dejarse disolver lentamente en la boca. Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización: ROCHE FARMA, S.A. Josefa Velezová, 42. 28027 MADRID. 7. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN DE LA FICHA TÉCNICA: Diciembre 1999

cas en período fértil, puesto que los niños de madres con FC pueden verse gravemente afectados. Los trastornos más comunes son los siguientes: cardiopatía congénita, microcefalia, retraso mental y retraso de crecimiento intrauterino. Los valores de FA fetal suelen ser el doble de los de la madre, por lo que estas mujeres deben realizar un régimen dietético antes del embarazo. La gestación debe ser cuidadosamente controlada y planificada, y los valores de FA monitorizados^{1,13-16}.

CRIBADO DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Generalmente, es debida a la ausencia o la disminución de la enzima 21 hidroxilasa, que da lugar a un bloqueo en la síntesis de cortisol con un aumento secundario de la síntesis de andrógenos y virilización del feto. Asimismo, se produce con mucha frecuencia un cuadro de pérdida salina hacia las 2 semanas de vida. El cribado y la detección de portadores de HSC es posible mediante la determinación de la 17 hidroxiprogesterona. Los valores de 17 OH progesterona están elevados las primeras 72 h de vida y permanecen estables después de esta fecha. Los niños prematuros y los recién nacidos con problemas perinatales pueden dar lugar a falsos positivos. La prevalencia en España es alrededor de 1:15.000¹⁷. El tratamiento con hidrocortisona estabiliza el problema y permite un crecimiento normal. En algunos casos se precisa añadir mineralocorticoides. El cribado con la 17 OH progesterona tiene un valor predictivo positivo (VPP) entre el 2 y el 3% y un valor predictivo negativo (VPN) de un 99%. Es controvertida la necesidad de cribado sistemático ya que, si bien es cierto que en algunos casos permite anticipar la pérdida de sal y contribuye a mejorar la asignación precoz de sexo en casos de ambigüedad sexual, en estudios realizados se ha determinado que el cribado de la HSC permite acortar el tiempo de asignación incorrecta o incierta de sexo de 40 a 10 días¹⁸⁻²¹. En estudios realizados en los Países Bajos se ha podido demostrar que el cribado permite reducir los días de ingreso de 15 a 7, y el inicio del tratamiento del día 19 al 9. En los mismos estudios se comprueba que los niños sometidos a cribado de HSC tienen valores más altos de sodio y menores de potasio. Por otra parte, no es menos cierto que en un amplio estudio realizado en Zúrich¹⁷, sobre necropsias de recién nacidos fallecidos por causas diversas y sin diagnóstico claro, no se encontró ningún caso de HSC. Todavía quedan por realizar estudios que demuestren claramente una menor mortalidad en niños sometidos a cribado de HSC.

CRIBADO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA DE PÁNCREAS

Magnitud del problema

La fibrosis quística de páncreas (FQP) es la enfermedad metabólica hereditaria más común entre la raza caucásica; se hereda con carácter autosómico recesivo. Su frecuencia oscila entre 1:2.000 y 1:5.000, y uno de cada 25 individuos son portadores. Está producida por una mutación del gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR) ubicada en el brazo largo del cromosoma 7. Clínicamente, se caracteriza por una anomalía exocrina generalizada, con una anomalía viscosidad de todas las secreciones exocrinas, por lo que existe dificultad para su eliminación y se acumula en los conductos excretores. En el aparato respiratorio puede aparecer bronconeumopatía crónica, sinusitis y poliposis nasal. En el tracto digestivo se produce en muchos casos un íleo meconial en el período

odo neonatal, pero también una insuficiencia pancreática con esteatorrea y desnutrición, alteraciones hepáticas con fibrosis y, finalmente, una verdadera cirrosis biliar. En el aparato reproductor masculino se produce una azoospermia o agenesia de los vasos deferentes. La anomalía en la CFTR conlleva, asimismo, una alteración en los canales del cloro con una mayor concentración de ClNa en el sudor. En situaciones de sudación profusa se pueden llegar a producir cuadros de deshidratación hiponatrémica. Es típica la colonización precoz por *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*, seleccionándose cepas resistentes que provocan una mayor inflamación bronquial y con secreción de un material mucoso que agrava el cuadro respiratorio. La enfermedad es de penetrancia variable, de modo que no todos los pacientes presentan el mismo cuadro ni desarrollan el cuadro completo. Desde que es posible analizar el ADN genómico, se conocen más de 700 mutaciones para el gen de la CFTR. La más frecuente es la delta F508 (DF508), que en España representa un 50% de todas las mutaciones y un 70% en otros países. Otras mutaciones frecuentes son la G542X, que representa un 8% en nuestro país, y la N1303K, que supone un 2%. No existe un tratamiento específico y curativo de la FQP. El tratamiento se basa en la administración de enzimas pancreáticas con recubrimiento entérico y la asistencia nutricional precoz para paliar los síntomas digestivos. En las formas de predominio respiratorio es importante impedir, o retrasar al menos, la colonización por *Pseudomonas*; así se evitan las hospitalizaciones múltiples. Se deben administrar de forma precoz y agresiva antibióticos anti-pseudomónicos, de manera preferentemente aerosolizada. Las vacunas anti-*Pseudomonas* no han dado los resultados esperados. La fisioterapia respiratoria es también importante. La inflamación pulmonar ha sido también tratada con ibuprofeno, pero todavía faltan pruebas sobre la eficacia de este fármaco. Se han utilizado nuevos mucolíticos anti-ADN asa con resultados variables. Se ha ensayado también el tratamiento con amilorida aerosolizada para mejorar las pérdidas de ClNa. Existen ensayos de carácter experimental con adenovirus incapaces de replicarse y que vehiculan los genes de los que el enfermo carece. En casos más avanzados se dispone del recurso al trasplante pulmonar o hepático.

Técnica de cribado

El primer intento de cribado para la FQP se produce en los años cincuenta mediante el test del meconio, que utilizaba muestras secas de meconio y se determinaba la albúmina presente en el mismo, ya que los enfermos de FQP presentaban una mayor concentración. Posteriormente, y desde finales de los setenta, se utilizó la tripsina inmunorreactiva (TIR)²²⁻²⁶ en sangre seca, ya que la concentración plasmática de esta sustancia aumentaba en la FQP. Con esta técnica la sensibilidad era de hasta el 85% y el VPP de hasta el 12,5%²³, pero su confirmación requería una segunda determinación y un test del sudor pasado un mes. Esto hacía que la espera fuese muy larga y la gestión de los falsos positivos inaceptable. Posteriormente, se ha desarrollado ya en los años ochenta y noventa la tecnología de análisis del ADN. Actualmente, el cribado se realiza con una técnica combinada. Se utiliza la misma mancha de sangre que para otras metabolopatías. Se determina la TIR en primera instancia y, si ésta supera un punto de corte de 60 ng/ml, se realiza sobre la misma muestra un análisis del ADN para detectar la mutación DF508. Si el resultado supera los 60 ng/ml se analiza el ADN en busca de mutaciones. Si se encuentra al menos una de ellas, se analiza el sudor para confirmar el diagnóstico.



Vocación por la Salud



TABLA VI Otras metabolopatías susceptibles de cribado

Enfermedad de de la orina con olor a jarabe de arce	Acidemia propiónica
Homocistinuria	Acidemia isovalérica
Tirosinemia tipo I	Acidemia glutárica tipo I
Déficit de acyl co-A de cadena media	Deficiencia de biotinidasa
Trastorno mitocondrial de oxidación de ácidos grasos de cadena larga	Hipercolesterolemia familiar
Deficiencia múltiple de acyl co-A deshidrogenasa	Galactosemia
Acidemia metilmalónica	Enfermedad de Wilson

En algunos programas se realiza la búsqueda de otras mutaciones, pero esto, lógicamente, dependerá de la prevalencia de la DF508, que en España es del 50% y en otros países llega hasta el 70%. Con esta técnica secuencial TIR/ADN la sensibilidad es prácticamente del 100%, la especificidad del 99,5% y el VPP de alrededor de 15,2%. Lógicamente, el cribado de la FQP encarece el proceso de cribado neonatal, pero comparativamente no es más costoso que el cribado de la FC. Por tanto, la prueba es sensible, específica, aceptable y rápida. El diagnóstico de FQP requiere la confirmación mediante un estudio completo con determinaciones seriadas de Cl-Na en el sudor. Los argumentos a favor del cribado de la FQP residen en el supuesto de que un tratamiento precoz mejora los resultados de la enfermedad y en que las poblaciones sometidas a cribado evolucionan mejor que las que se abandonan a la suerte del diagnóstico clínico. El cribado de la FQP permite un diagnóstico más temprano²²⁻²⁶ que facilita la toma de decisiones más precoces por parte de los padres acerca de futuros hijos. Las intervenciones nutricionales se realizan más precozmente, así como la estrategia para evitar, o al menos retrasar, la colonización por *P. aeruginosa* o *cepacia*. Sin embargo, no hay todavía una evidencia de calidad suficiente²³ que nos permita afirmar que los niños sometidos a cribado tienen supervivencias mejores que los no sometidos al mismo²³⁻²⁷.

CRIBADO DE LA DREPANOCITOSIS, O ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

Magnitud del problema

Es pertinente comentar la posibilidad de realizar un cribado selectivo de esta enfermedad dada la creciente presencia en España de población de origen subsahariano. La incidencia en este colectivo puede llegar hasta 1:400²⁸. La enfermedad cursa con anemia y crisis vasooclusivas que evolucionan con síntomas dolorosos en cualquier punto del organismo y la posibilidad de sepsis por asplenia funcional. Es importante la detección de estos niños, ya que en ellos está indicada la profilaxis con penicilina y la vacunación antineumocócica y antimeningocócica para prevenir complicaciones infecciosas. La profilaxis con penicilina reduce hasta en un 84% la incidencia de sepsis por *Streptococcus pneumoniae*²⁸⁻³⁰.

Técnica de cribado

El cribado se realiza mediante electroforesis de Hb en sangre de cordón a pH alcalino o a pH ácido. Otras técnicas más sofisticadas y costosas son la cromatografía líquida o las técnicas de análisis genético.

OTRAS METABOLOPATÍAS

La aparición de tecnologías como la espectrometría de masas en tándem³¹ (MS/MS) ha permitido el diagnóstico simultáneo de múltiples metabolopatías (tabla VI) mediante mancha seca sobre

papel de filtro y muestra única. La MS/MS permite el diagnóstico de la FC de otras 10 aminoacidopatías, como la enfermedad de la orina en jarabe de arce, la homocistinuria, los trastornos de oxidación de ácidos grasos y otros trastornos metabólicos cuyo diagnóstico mediante esta técnica es asequible en estadios muy tempranos. Estas metabolopatías que se mencionan no suelen incluirse en los programas de cribado al no cumplir todos los requisitos anteriormente enumerados.

TÉCNICA DE RECOGIDA DE LA MUESTRA

Se toma una misma muestra para el cribado de HC, FC, HSC y FQP. Para el cribado de la anemia de células falciformes se utilizará sangre obtenida del cordón umbilical. Se describe a continuación la técnica para el cribado de las cuatro primeras. En primer lugar, se desinfecta el talón con alcohol de 70° y se seca posteriormente. Se punciona con una lanceta estéril y desechable en una de las caras laterales de la parte plantar del talón. Se deja que se forme espontáneamente la primera gota de sangre, que se retira con una gasa estéril. Después se coloca el papel de filtro homologado en contacto con la segunda gota de sangre, hasta que empapa toda la superficie destinada a la mancha de sangre. La mancha debe rellenar todo el círculo dibujado en el papel y empapar bien por ambos lados, de modo que sea igual por el anverso que por el reverso. La sangre debe recogerse de una sola vez. Los papeles se secan al aire durante 3 h en posición horizontal, sin colocar nada encima. Deben conservarse en lugar seco y protegidos de la luz. Finalmente, pueden enviarse por correo al laboratorio de referencia.

ACTUACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

Intervención del equipo de atención primaria

Esta intervención incluye los pasos siguientes:

- Colaborar con el programa de detección precoz de metabolopatías remitiendo al centro de referencia a todos los niños no sometidos a cribado. El objetivo es realizar el cribado en los primeros 7 días de vida.
- Registrar en la historia clínica si se realizó o no el test de cribado y los motivos de la no realización.
- Realizar el cribado en el caso de que no se hubiera realizado y el hospital de referencia no tuviera buena accesibilidad.
- La muestra se enviará por correo al laboratorio de referencia.
- Identificar a los recién nacidos en riesgo que no han sido sometidos al cribado metabólico:

- Recién nacidos en el domicilio o con altas precoces.
- Recién nacidos pertenecientes a colectivos marginales.
- Recién nacidos pretérmino o con patología neonatal ingresados.

- Participar en la información que se da a los padres de niños que resultan positivos en el cribado.
- Colaborar en la educación dirigida a los padres de niños sanos y a la comunidad en general sobre la importancia de la detección y el tratamiento precoces del HC y la FC.
- Colaborar en la realización de protocolos de consentimiento informado sobre el cribado de metabolopatías.
- Educación para la salud de mujeres fértiles con FC, orientada a potenciar la planificación y el control cuidadoso de los embarazos y seguir estrictamente la dieta.

Finalmente, debe recordarse que la existencia de un programa de cribado no descarta la posibilidad de la presentación de un niño con HC, FC o cualquiera de las enfermedades frente a las que se realiza el cribado. Siempre deberemos tener en cuenta estos diagnósticos cuando la clínica lo sugiera.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Existe una buena evidencia científica para recomendar el cribado neonatal tanto del HC como de la FC. Se conoce la prevalencia y la gravedad de estos trastornos en diversas comunidades, tal como se han descrito con anterioridad. Casi todos los niños afectados, tanto de HC como de FC, tienen necesidades educativas y neuropsicológicas especiales durante toda su vida (US Task Force, 1989). Los costes derivados de los programas de cribado se compensan ampliamente por la mejora en la calidad de vida y el porvenir intelectual de estos niños, así como por una reducción de los costes derivados de la educación especial, los cuidados médicos y la asistencia social.

En el caso de la HSC la calidad de la evidencia no es tan elevada, habiéndose debatido intensamente la pertinencia de su inclusión en los programas de cribado. La decisión a tomar dependerá mucho de la prevalencia del trastorno en cada comunidad. No obstante, en los países donde se ha realizado su inclusión se ha comprobado un diagnóstico más precoz de las formas tardías y no clásicas, una mejor y más temprana asignación del sexo del recién nacido y una previsión anticipada de las crisis de pérdida salina con una menor morbimortalidad. En el caso de la FQP existe ya un intenso debate sobre la pertinencia o no de su inclusión en los programas de cribado neonatal, los defensores de su inclusión aducen que permite un mejor y más temprano consejo genético y que el tratamiento temprano mejora el pronóstico de los niños sometidos a cribado. Por el contrario, los detractores indican que este último argumento requiere la realización de estudios bien diseñados, a largo plazo y con poblaciones similares que avalen esta diferencia en el pronóstico entre población cribada y no cribada.

Calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación según la clasificación de la US Preventive Services Task Force (USPSTF)

El cribado del HC y la FC, según la metodología del USPSTF, tiene una calidad de evidencia de II-3A, derivada de la comparación de poblaciones sometidas y no sometidas a cribado neonatal de HC y FC. Por tanto, hay una buena evidencia para recomendar específicamente esta actividad.

Fuerza de la recomendación: para la HSC existen trabajos que permiten establecer la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación en el nivel II-2B.

En el cribado de la FQP el consejo genético tiene una clasificación de II-2A, y el cribado en general, si excluimos los aspectos de consejo genético, de II-2B.

El cribado de la enfermedad drepanocítica en colectivos de alta prevalencia de esta enfermedad dispone de un buen nivel de evidencia: I-2A. ■

Bibliografía

- Allen D, Farrell P. Newborn screening: principles and practice. *Adv Pediatr* 1996;43:231-70
- Holtzmann N. Genetic screening and public health [editorial]. *Am J Public Health* 1997;87:1275-7.

- Thomason M, Lord J, Murray D, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison M, et al. A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *A J Public Health* 1998;20:331-43.
- Dulín E, et al. Estado actual de los programas de cribado neonatal en España. *Acta Pediatr Esp* 2001;59:467-78.
- Mayayo E, Puga B, Antón R, Guallar A, Labarta JI, Ferrández A. Screening neonatal del hipotiroidismo congénito primario: informe del programa del hospital Miguel Servet. *Bol Soc Ar Ped (Zar)* 1993;23:145-55.
- Rodríguez MD, Pandilla ML, González IG, Lorenzo L, Bittini A, Dulín E, et al. Hipotiroidismo congénito. Detección precoz. Diagnóstico y tratamiento. *Act Pediatr Esp* 1994;52:217-27.
- Mayayo E, Ferrández A, Labarta J. Hipotiroidismo congénito. *An Esp Pediatr* (libro de actas) 1999;154-60. Gracia Bouthelie JR. Hiperplasia suprarrenal congénita. *An Esp Pediatr* (libro de actas) 1999;166-7.
- Seymour CA, Thomson MJ, Chalmers RA. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. *Health Technol Assess* 1997;1:1-112.
- Toublanc JE. Optimisation of screening procedures for congenital hypothyroidism in neonatal medicine. En: Carrera J, Cabero L, Baraibar R, editores. *Proceedings of the 5th World Congress of Perinatal Medicine*. Bologna: Monduzzi Editore, 2001; p. 902-8.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Newborn screening facts sheets. *Pediatrics* 1989;83:449-64.
- American Academy of Pediatrics & American Thyroid Association. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1987;80:745-9.
- US Preventive Services Task Force. Cribado del hipotiroidismo congénito. En: US Preventive Services Task Force, editores. *Guía para la asistencia médica preventiva*. Barcelona: Medical Trends S.L., 1998; p. 389-92.
- Baldellou A, Tamarillas M, Salazar I. Investigación sistemática neonatal de las hiperfenilalaninurias. *Bol Soc Ar Ped (Zar)* 1993;23:138-44.
- Baldellou A, Tamarillas M, Salazar I. Screening of phenylketonuria. En: Carrera J, Cabero L, Baraibar R, editores. *Proceedings of the 5th World Congress of Perinatal Medicine*. Bologna: Monduzzi Editore, 2001; p. 909-16.
- Frézal J, Farriaux JP. La phénylketonurie hier et aujourd'hui. Bilan de l'action de dépistage néonatal systématique. *Rev Prat (Paris)* 1992;42:2316-26.
- US Preventive Services Task Force. *Guía para la asistencia médica preventiva*. Barcelona: Medical Trends S.L., 1998; p. 382-7.
- Ferrández A, Mayayo E, Guallar I, Torrijo M, Sanjuan P, Labarta J. Screening neonatal para la detección de la hiperplasia suprarrenal congénita: ¿es necesario? *Bol Soc Ar Ped (Zar)* 1993;23:180-2.
- Pang S, Wallace M, Hoffmann L, Thuline H, Dorch C, Lyon I, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988;81:866-74.
- Bert N, Van Baarle M, Otten BJ, Verkerk PH. Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita en Holanda. *Pediatrics* (ed. esp.) 2001;52:373-7.
- Therrell B, Berenbaum S, Manter-Kapanke V, Simmank J, Prentice L, González J, et al. Results of screening 1,9 millions Texas newborn for 21-hydroxylase deficient congenital hyperplasia. *Pediatrics* 1998;101(4):583-90.
- Balsamo A, Cacciari A, Piazzì E, Cassio A, Bozza D, Pirazolli P, et al. Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia-Romagna Region of Italy, 1980-1995. *Pediatrics* 1996;98:362-7.
- Tellería JJ, Alonso MJ, Garrote JA, Fernández I, Blanco A. Cribado neonatal la fibrosis quística de páncreas. *An Esp Pediatr* 2002;57:60-5.
- Serra M. Cribaje neonatal de la fibrosis quística. *Breus (Bar) AATM BR01;2000:1*.
- Gregg R, Simmantel A, Farrell P, Kosciak R, Kosorok M, Laxova A, et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: comparison of biochemical and molecular methods. *Pediatrics* 1997;99:819.
- Merelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM, Dezateux C. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane review*, 1999; Issue 3.
- Murray et al. Screening for cystic fibrosis. *Health Technol Assess* 1999;3:1-116.
- Wald M, Morris JK. Neonatal screening for cystic fibrosis. No evidence yet of any benefit. *BMJ* 1998;316:404-5.
- Casado M, Barberán J, Roqueta M, Martorell Q, Bosch A, Rovira JM. Screening neonatal de drepanocitosis en el Consorci Sanitari de Mataró. Justificación y primeros resultados. *An Esp Pediatr* 1998;49:157-60.
- US Preventive Services Task Force. Cribado de hemoglobinopatías. En: US Preventive Services Task Force, editor. *Guía para la asistencia médica preventiva*. Barcelona: Medical Trends S.L., 1998; p. 375-81.
- Davies SC, Cronin E, Gill M, Greengross, Hickmann M, Normand C. Screening for sickle cell disease and thalassaemia: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000;4:1-119.
- Vento Torres M. La espectrometría de masas en tándem (MS/MS): un avance en el cribado en el período neonatal. *An Esp Pediatr* 2002;56:585-7.