



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid



Curso 2020-2021
Trabajo de Fin de Grado

**EL CRIBADO NEONATAL DE
ENFERMEDADES ENDOCRINO-
METABÓLICAS Y EL PAPEL DE LA
ENFERMERÍA.**

Alumna: Celia Cosgaya García.

Tutora: Rosario Valentín Mendoza.

Cotutora: Ana Cristina Muñoz Boyero.

RESUMEN

Introducción: El rápido desarrollo de las nuevas tecnologías, en concreto la espectrometría de masas, ha permitido ampliar y mejorar los programas de cribado neonatal en los que se analizan enfermedades endocrino-metabólicas congénitas. En Castilla y León se analizan 12 de estas patologías.

Objetivos: Analizar la evidencia científica de la efectividad del cribado neonatal en enfermedades endocrino-metabólicas. Describir las enfermedades endocrino-metabólicas que se estudian en Castilla y León, así como el papel que desarrolla enfermería.

Material y métodos: Revisión sistemática para obtener información de los últimos 10 años y analizarla.

Desarrollo del tema: Los Programas de Cribado Neonatal están regulados con leyes que establecen unos criterios de calidad que deben establecerse para reducir al máximo los riesgos asociados. En Castilla y León se analizan 12 patologías endocrino-metabólicas, 4 de ellas introducidas recientemente al cribado. La toma de muestra es llevada a cabo por el personal de enfermería, quien debe recibir una correcta formación para evitar una técnica incorrecta que conduzca a la repetición de la muestra y retrasar así el resultado.

Conclusión: Los programas de cribado neonatal forman un importante avance del siglo XX. Los indicadores de calidad ayudan a evaluar estos programas haciéndolos más efectivos. La correcta formación de los profesionales de enfermería es fundamental para reducir la repetición de toma de muestra y sus consecuencias asociadas.

Palabras clave: enfermedades endocrino-metabólicas congénitas, enfermería, cribado neonatal, programas de cribado neonatal.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	
Palabras clave.....	
ÍNDICE DE CONTENIDO.....	I
ÍNDICE DE TABLAS.....	III
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	IV
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	IV
1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.....	1
1.1 Contexto histórico.....	1
1.2 Enfermedades endocrino-metabólicas.....	2
1.2.1 Definición.....	2
1.2.2 Clasificación.....	2
1.2.3 Sintomatología.....	3
1.2.4 Fisiopatología.....	3
1.3 Cribado neonatal.....	3
1.3.1 Programas de cribado neonatal.....	3
1.3.1.1 Programa de cribado neonatal en Castilla y León.....	4
1.4 Espectrometría de masas.....	4
1.5 JUSTIFICACIÓN.....	5
2. OBJETIVOS.....	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
3.1 Estrategia de búsqueda.....	7
3.2 Estrategia de selección.....	8
3.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	8

4. DESARROLLO DEL TEMA.....	9
4.1 Marco legal de los programas de cribado neonatal.....	9
4.2 Criterios de calidad.....	9
4.2.1 Calidad de la muestra.....	9
4.2.2 Tiempo de toma de muestra.....	10
4.2.3 Tasa de participación.....	10
4.2.4 Casos positivos.....	10
4.3 Riesgo del cribado.....	11
4.4 Diagnóstico y desarrollo tecnológico.....	12
4.4.1 Espectrometría de masas.....	13
4.4.1.1 Ventajas y desventajas.....	13
4.5 Enfermedades endocrino-metabólicas que se estudian en Castilla y León.....	14
4.5.1 Hipotiroidismo congénito.....	14
4.5.2 Hiperplasia suprarrenal congénita.....	14
4.5.3 Fibrosis quística.....	15
4.5.4 Fenilcetonuria.....	15
4.5.5 Anemia falciforme.....	15
4.5.6 Deficiencia de acil CoA-deshidrogenasa de cadena media.....	16
4.5.7 Aciduria glutárica tipo I.....	16
4.5.8 Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga.....	17
4.5.9 Déficit de biotinidasa.....	17
4.5.10 Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.....	17
4.5.11 Homocistinuria.....	17
4.5.12 Acidemia isovalérica.....	18

4.6 Prueba del talón.....	18
4.6.1 Papel de la enfermería.....	18
4.6.2 Recogida de la muestra.....	19
4.6.3 Repetición de la toma de muestra.....	20
4.7 Limitaciones y fortalezas.....	20
4.8 Futuras líneas de investigación.....	20
5. CONCLUSION.....	21
6. BIBLIOGRAFÍA.....	22
7. ANEXOS.....	24
ANEXO 1: Búsqueda bibliográfica.....	24
ANEXO 2: Criterios de calidad.....	27
ANEXO 3: Repetición de toma de muestra.....	31

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Esquema PICO. Elaboración propia.....	7
Tabla 2. Características de los principales artículos utilizados en la elaboración de esta revisión. Elaboración propia.....	24
Tabla 3. Niveles de evidencia de JBI. Elaboración propia.....	25
Tabla 4. Grados de recomendación del JBI. Elaboración propia.....	25
Tabla 5. Número de muestras no validas por provincias de CyL en el año 2019. Elaboración propia. Fuente 16.....	27
Tabla 6. Datos de los percentiles 50, 95 y 99 de la edad del RN en horas a la toma de muestra en CyL en el año 2019. Elaboración propia. Fuente 16.....	27
Tabla 7. Tasa de participación en el PCN de Castilla y León en el año 2019. Elaboración propia. Fuente 16.....	29

Tabla 8. Casos positivos detectados en el PCN de Castilla y León en el año 2019. Elaboración propia. Fuente 16.....29

Tabla 9. Protocolo de repetición de la toma de muestra en CyL. Elaboración propia. Fuente 16.....31

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Diagrama de flujo. Elaboración propia.....24

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

EIM: error innato metabólico

EMC: enfermedad metabólica congénita

PCN: programa de cribado neonatal

HC: hipotiroidismo congénito

PKU: fenilcetonuria

FQ: fibrosis quística

HSC: hiperplasia suprarrenal congénita

AF: anemia falciforme

GA-I: acidemia glutárica tipo I

RS: revisión sistemática.

LCR: líquido cefalorraquídeo

MCAD: déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media

LCHAD: déficit de 3-hidroxiacil-Coa deshidrogenasa de cadena larga

MSUD: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

HCY: homocistinuria

IVA: acidemia isovalérica

MS/MS: espectrometría de masas en tándem

JBI: Joanna Briggs Institute

SNS: Sistema Nacional de Salud

MSCBS: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

RN: recién nacido

CyL: Castilla y León

CCAA: comunidades autónomas

FN: falso negativo

FP: falso positivo

FP1: falso positivo detectado en el proceso de cribado

CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la FQ

TCM: triglicéridos de cadena media

EC: ensayo clínico.

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

1.1 Contexto histórico

La gran evolución de la ciencia en las últimas décadas de historia de la humanidad nos ha conducido a cambios desafiados por los nuevos conocimientos científicos, como el genoma humano¹.

Fue a principios del siglo XX cuando se tienen constancia de los primeros errores innatos metabólicos (EIM). Fueron descritos por Sir Archibald Garrod por primera vez en 1908, un año más tarde publicaría su libro ‘Inborn errors of metabolism’¹.

Desarrolló el concepto, a partir de observaciones que había realizado en pacientes con alcaptonuria, albinismo, cistinuria y pentosuria, de que algunas enfermedades crónicas eran provocadas por una enzima que actuaba en un único paso metabólico, tenía una actividad que estaba reducida o estaba ausente. Fue entonces cuando dedujo que una acumulación de ácido homogentísico en la alcaptonuria era producida por una alteración en su oxidación. Su teoría fue demostrada 50 años más tarde¹.

Fue en la segunda mitad del siglo XX cuando se identificaron varias enfermedades metabólicas congénitas (EMC) y comenzaron a tratarse. La Comisión de Enfermedades Crónicas de Estados Unidos definió screening, en el año 1951, como: *“la identificación presuntiva de enfermedades o defectos no reconocidos mediante pruebas, exámenes u otros procedimientos que pueden aplicarse rápidamente para distinguir a las personas en aparente buena salud que probablemente tengan una enfermedad de las que no la tengan. Una prueba de screening no está destinada a ser diagnóstica. Las personas con resultados positivos o sospechosos deben ser derivadas a sus médicos para el diagnóstico y tratamiento necesario”*¹.

El diagnóstico de la fenilcetonuria (PKU) condujo al inicio de los programas de detección precoz. Ese mismo año Louis I. Woolf, un bioquímico inglés, sugirió una reducción en la dieta de fenilalanina como tratamiento y la no utilización de fenilcetonúricos ya que provocaban intoxicaciones por fenilacético².

El médico y microbiólogo americano Robert Guthrie expuso, entre los años 1959 y 1961, un sencillo estudio que posibilitaba detectar niveles elevados de fenilalanina en sangre neonatal utilizando papel de filtro con una inhibición bacteriana. Guthrie es

considerado el impulsor de los programas de detección precoz actuales. Bickel incluyó en Europa el método Guthrie. Este método fue ampliado por el endocrino canadiense Jean H. Dussault en 1973 incluyendo el hipotiroidismo congénito (HC) ².

En 1968 el profesor Federico Mayor Zaragoza introdujo en nuestro país las pruebas de cribado neonatal aunque no fue hasta 1976 cuando se unificaron en todo el país por orden del Real Patronato sobre discapacidad ³.

En la actualidad se conoce que las EMC comprenden un conjunto de patologías que se caracterizan por el acúmulo de sustancias tóxicas provocado, generalmente, por un déficit enzimático. Su gran consideración dentro de las patologías menos frecuentes es que se denominan enfermedades tratables gracias a la existencia de tratamientos seguros y eficaces para sus síntomas ⁴.

1.2 Enfermedades endocrino-metabólicas

1.2.1 Definición

Las enfermedades endocrino-metabólicas, metabolopatías o errores congénitos del metabolismo comprenden un variado y heterogéneo conjunto de alteraciones bioquímicas a causa de una mutación del ADN frecuentemente heredada con carácter autosómico recesivo ⁴. Son producidas por una alteración estructural o funcional de una enzima que repercute en la acumulación de sustancias, disminución de otras y/o depósitos intracelulares de las mismas ⁵.

1.2.2 Clasificación

A causa de la gran variedad genética y clínica, es complicado clasificar las múltiples metabolopatías existentes. Centrándonos en el comienzo de los síntomas y en la forma en la que se manifiesta el cuadro clínico podemos realizar una clasificación más práctica:

Grupo I) EMC tipo intoxicación: aquellas en las que predomina el acumulo de sustancias tóxicas para el organismo. Su manifestación ocurre tras un periodo neonatal ausente de patología con un cuadro sucesivo de rechazo a la ingesta, vómitos, somnolencia, convulsiones y coma, así como afectación neurológica, hepática y muscular.

Grupo II) EMC tipo déficit energético: aquellas en las que existe una deficiencia energética por trastorno mitocondrial o citoplasmático. Su manifestación ocurre pocas horas posteriores al nacimiento con grave compromiso vital si no se aporta energía.

Grupo III) Acoge a todas aquellas que cursan con alteración del metabolismo de moléculas complejas. Se manifiestan como consecuencia del acumulo progresivo de moléculas no metabolizadas ⁶.

1.2.3 Sintomatología

Los síntomas propios de estas patologías son diversos, varían en función de la toxicidad del metabolito dañado, el punto donde se acumulen o de la función que ocupen los metabolitos deficitarios ⁷.

1.2.4 Fisiopatología

La fisiopatología más usual es el deterioro neurológico junto con la afectación hepatorenal y cardiaca. Suelen manifestarse en épocas precoces de la vida ⁷.

1.3 Cribado neonatal

1.3.1 Programas de Cribado neonatal

Las EMC se incluyen dentro del Programa de Cribado Neonatal (PCN) de enfermedades endocrino-metabólicas. Consiste en un programa de prevención secundaria que se considera primordial en Salud Pública, tiene como población todos los recién nacidos (RN). Este programa tiene como objetivo la detección precoz de las EMC, así como un diagnóstico y tratamiento temprano, aun cuando no ha presentado síntomas asociados a la enfermedad, y un correcto seguimiento del recién nacido para disminuir los casos de morbilidad ⁸.

La prueba consiste en la obtención de una muestra de sangre capilar del talón del RN entre las 48-78 horas de vida. La realización de la prueba antes de las 24 horas de vida puede dar lugar a falsos positivos (FP) y si es posterior a las 48 horas el resultado pierde eficacia siendo tardío para los casos más graves y precoces ⁸.

Si los resultados de las pruebas están dentro de los rangos normales se enviará una notificación por correo al domicilio, si el resultado presentara algún tipo de alteración serían necesarias nuevas pruebas para confirmar el diagnóstico. Esto no significa que el

RN presente la enfermedad, ya que es una prueba de cribado, serían necesarios estudios complementarios para la confirmación del diagnóstico ⁸.

Son los tutores legales del RN los que deben decidir si participan o no en el cribado, ya que es una decisión voluntaria, por lo que es importante proporcionar una correcta educación sanitaria tras el nacimiento del bebé ⁹.

1.3.1.1 Programa de Cribado neonatal de Castilla y León

El PCN de Castilla y León (CyL) proporciona una detección precoz de HC, PKU, fibrosis quística (FQ), hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) y anemia falciforme (AF).

En el año 2018 se produjo la nueva incorporación de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) para la detección de la acidemia glutárica tipo I (GA-I), la deficiencia de Acil CoA-deshidrogenasa de cadena media (MCAD) y la déficit de 3-hidroxiacil-Coa deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) ¹⁰.

Desde octubre del año 2020, además, se analiza el déficit de biotinidasa y desde abril del 2021 la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD), la homocistinuria (HCY) y la acidemia isovalérica (IVA)

1.4 Espectrometría de masas

La MS/MS es utilizada para la determinación de la masa molecular de un compuesto a partir del empleo de instrumentos que calculan la relación existente de masa/carga de los iones que se producen. Está formado por tres elementos que actúan en un orden secuencial: fuente de ionización, analizador de masas y detector ¹¹.

La inclusión de la MS/MS en los programas de cribado metabólico neonatal ha supuesto un avance importante ya que es posible analizar un alto número de marcadores vinculados con enfermedades metabólicas con una única técnica de análisis ¹².

En Castilla y León se analizan las patologías PKU, GA-I, MCAD, LCHAD, MSUD, HCY e IVA utilizando esta técnica.

1.5 Justificación

La justificación de este trabajo se basa en el desconocimiento de las ECM, ya que son enfermedades poco comunes en las que un diagnóstico precoz es clave para instaurar un tratamiento que disminuya las secuelas asociadas. Los PCN, son los responsables de la detección precoz de estas enfermedades. La labor de enfermería es fundamental durante todo el desarrollo, desde la toma de la muestra al recién nacido hasta la administración del tratamiento, señalando la realización de los diferentes diagnósticos de enfermería junto con sus adecuados objetivos e intervenciones.

2. OBJETIVOS

Con la elaboración de esta revisión sistemática, se desea alcanzar como objetivo principal: analizar la evidencia científica de la efectividad del cribado neonatal en enfermedades endocrino-metabólicas.

Como objetivos específicos:

1. Describir las enfermedades endocrino-metabólicas que se analizan en CyL.
2. Definir el papel de enfermería en la detección precoz de las EMC y su correcta actuación.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

El diseño elegido se trata de una revisión sistemática (RS) con la finalidad de contrastar la efectividad de los programas de cribado de metabopatías neonatales a través de evidencias científicas.

Para la realización de la pregunta de investigación se planteó una cuestión inicial con ayuda del esquema PICO (Tabla 1). La pregunta fue: ¿Cuál es la efectividad de los programas de cribado de metabopatías en pacientes neonatales?

Tabla 1. Esquema PICO. Elaboración propia.

P (Paciente/problema)	Pacientes neonatales.
I Intervención	Programas de cribado de enfermedades endocrino-metabólicas neonatales.
C Comparador	No procede.
O Outcome (Resultado)	Efectividad de los programas.

3.1 Estrategia de búsqueda

Las bases de datos empleadas para la localización de los artículos utilizados son: PubMed, Google Académico, Elsevier. Los filtros utilizados en los distintos buscadores para la localización de los artículos elegidos fueron: “en los últimos diez años”, “idioma español”, “idioma inglés”, “artículos”, “revisiones sistemáticas”, “revisiones bibliográficas”, “ensayo clínico”, “libros y documentos” y “recién nacidos: nacimiento-1 mes”. Para conseguir una mayor búsqueda de artículos se utilizó el operador booleano AND. Posteriormente se ha empleado el descriptor MeSH para adaptar el estilo coloquial a estilo documental “enfermedad metabólica congénita” – “congenital metabolic disease”, “cribado neonatal”- “neonatal screening”, “enfermería”- “nurse”, “programa de cribado neonatal”- “neonatal screening program”.

3.2 Estrategia de selección

Para la elaboración de esta RS se realizaron búsquedas en diferentes bases de datos. En PubMed se encontraron 83 artículos en los que se descartaron por título 78, de los 5 artículos preseleccionados solamente uno de ellos fue escogido tras la lectura del resumen. En la búsqueda de la base de datos de Google Académico fueron escogidos un total de 4 artículos tras descartar previamente otros por título y resumen. En Elsevier tras una lectura de título se seleccionaron 7 artículos de los cuales 6 fueron descartados por resumen quedando únicamente 1 para la realización de esta RS. Además, se ha realizado una búsqueda en otros sitios web como en la página del Ministerio de Sanidad, SaCyL, programas de cribado neonatal de diferentes Comunidades Autónomas, guías sobre el cribado neonatal y EMC. (Ilustración 1; ANEXO 1)

Las características de los principales artículos seleccionados para la revisión se reflejan en la Tabla 2; ANEXO 1)

3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Se escogieron aquellas publicaciones que incluían los siguientes criterios:

Artículos que responden a la pregunta de investigación y aquellos que relacionan el cribado de matabolopatías neonatales con la práctica enfermera. El idioma incluido debía de ser el español o el inglés, y las publicaciones debían ser revisiones sistemáticas, bibliográficas, ensayos clínicos, libros o documentos con texto completo. El periodo elegido para la elección de los artículos fueron los últimos 10 años, aunque en ciertas ocasiones el período seleccionado se tuvo que ampliar ya que al tratarse de patológicas no muy frecuentes la información disponible era limitada en algunos aspectos.

Finalmente, fueron empleados los programas informáticos Microsoft Word para el desarrollo escrito, PowerPoint para la realización del diagrama de flujo, Adobe Acrobat Reader para la lectura de los artículos en formato PDF.

Para evaluar la calidad de las evidencias científicas de los artículos seleccionados, se han empleado los niveles de evidencia y grados de recomendación de JBI (Joanna Briggs Institute) (Tablas 3,4; ANEXO 1)

4. DESARROLLO DEL TEMA

4.1 Marco legal de los Programas de Cribado Neonatal

La Orden SSI/2065/2014 dentro del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre establece como enfermedades endocrino-metabólicas incluidas en el programa de cribado neonatal: HC, PKU, FQ, MCAD, LCHAD, GA-I y AF ¹³.

Tanto la FQ como la AF no están consideradas enfermedades endocrino-metabólicas, aunque se incluyen en los PCN con esta designación por ser aplicada asiduamente ⁵.

La Orden SSI/2065/2014 aludida anteriormente regula que el establecimiento de los PCN de enfermedades endocrino-metabólicas que se encuentran dentro de la cartera común básica del Sistema Nacional de Salud (SNS) se asociarán al desarrollo de un método informativo que permita tanto el seguimiento como la evaluación de los PCN a nivel autonómico y estatal, todo esto por parte del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS), y establecerán protocolos estandarizados que nos permitan abarcar los PCN de forma uniforme y conforme a unos criterios de calidad ⁵.

Para conseguir unos criterios de calidad del proceso del cribado neonatal se aprobó en año 2019 el documento “Requisitos y Recomendaciones para el desarrollo del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS” ¹⁴.

4.2 Criterios de calidad

4.2.1 Calidad de la muestra

La calidad de la muestra sanguínea del recién nacido debe ser óptima para garantizar su posterior examen y así lograr un resultado válido. En ciertas ocasiones, ha de repetirse la toma de muestra puesto que el resultado del análisis sanguíneo puede ser dudoso en cuanto a si el cribado es positivo, negativo o si la muestra obtenida no es válida para su análisis. Una muestra escasa, insuficiente, sobresaturada y seca, son las causas que ocasionan que no puedan analizarse por lo que se consideran muestras no válidas y deben de ser repetidas ¹⁵.

Una muestra no válida, requiere una nueva toma de muestra, lo que retrasaría la detección de las enfermedades objeto de cribado pudiendo crear una ansiedad innecesaria en los padres

Para mejorar este aspecto, el Ministerio de Sanidad ha establecido como indicador de calidad el porcentaje de muestras no válidas.

Este indicador tiene dos estándares de calidad que corresponden a:

-Nivel óptimo: $\leq 0,5\%$

-Nivel aceptable: $\leq 2\%$

La incorrecta toma de muestra es la principal causa para considerar a una muestra no válida ¹⁵.

En CyL, en el año 2019, 733 muestras fueron descartadas como no válidas en el laboratorio. Esto constituye en 4,5% del total de muestras analizadas en todo el año ¹⁶. (Tabla 5; ANEXO 2)

4.2.2 Tiempo de toma de muestra

La toma de muestra debe llevarse a cabo en el periodo de vida del RN comprendido entre las 48 y 72 horas. Los indicadores de calidad indican un nivel óptimo si $\geq 99\%$ de las muestras se toman entre las 48-72h de vida y aceptable si $\geq 95\%$ de las muestras se toman entre las 48-72h de vida. (Tabla 6; ANEXO 2) ¹⁶.

4.2.3 Tasa de participación

Los PCN ofrecen una cobertura del 100% al ofrecerse al 100% de los RN. Existen unos objetivos de calidad en los que una cobertura óptima correspondería a $\geq 99,5\%$ y aceptable si $\geq 99\%$. En CyL, en el año 2019, la tasa de participación fue de 99,82% ¹⁶.

Ese mismo año, fueron analizadas 16.405 muestras. (Tabla 7; ANEXO 2)

Fueron 25 RN los que no participaron en el PCN. En la mayoría de casos, las causas más comunes fueron: traslado a hospitales de otras Comunidades Autónomas (CCAA) o fallecimiento del RN previo a las 48 horas de vida. En raros casos los padres no autorizaron la prueba ¹⁶.

4.2.4 Casos positivos

En CyL, un total de 161 casos con cribado positivo fueron enviados desde el laboratorio a Unidad de Confirmación o de Referencia donde posteriormente fueron estudiados para su confirmación ¹⁶. (Tabla 8; ANEXO 2)

4.3 Riesgos del cribado

En 2006 Moss et al definió que el cribado consiste en un examen para diferenciar a personas que están enfermas de las que no partiendo de personas asintomáticas a esa enfermedad. Es necesario hacer un equilibrio riesgo-beneficio y evaluar los posibles riesgos que pueden aparecer para disminuirlos lo máximo posible y así poder incluir una enfermedad en el cribado poblacional ¹⁵.

Existen riesgos que implican que el análisis de la prueba de cribado no sea capaz de detectar que un RN esté enfermo, esto se conoce como falso negativo (FN) y como consecuencia tengan un peor pronóstico de su enfermedad ya que su diagnóstico es más tardío. La tasa de FN debería ser 0. Por otra parte también existe la posibilidad de que exista un FP, estos RN son detectados como positivos en el proceso de cribado, pero finalmente no son confirmados en el proceso diagnóstico¹⁵.

En los casos de FP los padres de los RN pueden sufrir ansiedad innecesaria, el riesgo de efectos adversos que van ligados a las pruebas confirmatorias y, en la peor de las ocasiones, un tratamiento inadecuado¹⁵.

Los PCN deben tener una sensibilidad lo más alta posible para que ningún RN enfermo se escape. Según el acuerdo científico, la tasa de FP no puede superar el 3%, para que así los riesgos en los FP sean mínimos y detectar a todos los verdaderos positivos¹⁵.

En el PCN de enfermedades endocrino-metabólicas del SNS han sido definidos dos tipos de FP:

-Los FP detectados en el proceso de cribado (FP1): corresponden a aquellos casos que en el cribado de la primera muestra presentan un resultado dudoso y es necesario repetir la toma de muestra que finalmente resulta ser negativa

- Los FP detectados en el proceso de la confirmación diagnóstica (FP2): corresponden a aquellos casos que se derivan a las unidades clínicas referentes ya que son positivos al cribado pero que en el diagnóstico son descartados.

-Tasa de FP: corresponde a un indicador global de FP que resulta de sumar los FP1 y FP2 y dividir ese resultado entre todos los RN que han sido analizados. Este indicador de FP nos posibilita realizar una vigilancia y una revisión del algoritmo de

cribado y destacar los puntos en los que debemos realizar el corte para cada enfermedad
15.

4.4 Diagnostico y desarrollo tecnológico

Inicialmente, el método utilizado en el cribado neonatal, se basaba en un sistema de inhibición bacteriana que utiliza un papel de filtro impregnado con sangre seca del talón de los RN. Desde hace varios años, han ido desarrollándose varias técnicas para analizar las diferentes enfermedades metabólicas. El sistema de ionización junto con la MS/MS es hoy el procedimiento utilizado para la medición de la concentración de aminoácidos y acilcarnitinas en los PCN en la mayor parte del mundo ¹⁷.

Cuantificar los metabolitos en los fluidos fisiológicos e identificar un perfil metabólico determinado puede ser, en algunas ocasiones, el diagnóstico de una patología metabólica mientras que en otros simplemente puede ser un signo de sospecha. Para poder evaluar los resultados, es considerable que se conozcan ciertas características como la edad, alimentación o medicación del RN en el momento de la toma de muestra. Los laboratorios avanzados en estudio y diagnóstico de estas enfermedades son los únicos que pueden valorar los resultados de las pruebas. El notable progreso de la tecnología para el estudio de metabolitos y proteínas, unido a la secuenciación masiva en cuanto a analizar el ADN, tiene y tendrán en el futuro un importante impacto en los cribados de los RN tanto sintomáticos como asintomáticos ¹⁸.

Existen numerosas técnicas vinculadas a la MS/MS y gracias a su elevada capacidad para determinar y cuantificar diversos metabolitos o proteínas en muestras de sujetos posibilitan una correcta lectura del metaboloma o proteoma de un paciente en distintas circunstancias para ayudar a concretar un diagnóstico temprano en diferentes enfermedades ¹⁹.

Por otra parte, las técnicas para la secuenciación masiva del genoma y del exoma son a medida que pasa el tiempo más económicos y rápidos en cuanto a proporcionar resultados, tanto es así que en un futuro cercano su empleo tanto en el cribado de RN asintomáticos como en el propio diagnóstico prenatal va a ser inevitable ¹⁹.

Aún hay diversas cuestiones tanto prácticas como éticas por solventar, en especial aquellas que derivan de la necesidad de aceptar el consentimiento informado por parte de los padres del RN en ocasiones motivado por su complejidad, y por el manejo de

abundantes datos genéticos, ciertos con un significado desconocido. Un buen asesoramiento genético es fundamental para poder identificar a los portadores de las enfermedades más graves y así poder detectar en un RN mutaciones que pueden estar relacionadas con una enfermedad o con el riesgo de padecerla en la edad adulta ¹⁹.

4.4.1 Espectrometría de masas

Los PCN han sufrido un gran avance gracias a la inclusión de la MS/MS. Con una única técnica analítica, puede llegar a detectarse un elevado número de elementos relacionados directamente con patologías del metabolismo de ácidos grasos, aminoácidos y ácidos orgánicos, en comparación con los procedimientos clásicos. Este método nos posibilita alcanzar el perfil cuantitativo de distintas aminoacidopatías y alteraciones degenerativas de ácidos orgánicos y de la β -oxidación de los ácidos grasos ²⁰.

4.4.1.1 Ventajas y desventajas

El empleo de la MS/MS en los PCN proporciona una lista de ventajas y desventajas.

Ventajas:

- Es una técnica que puede ser programada para analizar la cantidad de analitos deseados, por lo que es un procedimiento muy versátil
- Una cantidad muy pequeña muestra de sangre es suficiente para realizar el análisis de la sangre del RN y obtener resultados para varias metabolopatías.
- No es necesario una diferenciación cromatográfica precedente ya que se emplean dos espectrómetros de masas a la vez.
- Analizar cada muestras lleva un tiempo medio de 2-3 minutos, es un proceso automático que facilita procesar 600 muestras en un día.
- Los reactivos tienen un coste por cada muestra que procesan escaso, si bien, tanto el equipo como su mantenimiento tienen un coste elevado por lo que si el número de RN es menor a un umbral definido el coste del programa puede ser elevado ²¹.

Desventajas:

- En algunas enfermedades, los metabolitos analizados no son específicos solo de una enfermedad en concreto

-La escasa ingestión de proteínas o edad con la que se realiza la muestra (especialmente en prematuros) provoca en ocasiones que la concentración de metabolitos no presente un incremento notable en el RN aun habiendo una metabolopatía.

-Existen ciertos fármacos y sustancias que interfieren con la detección de algunas patologías.

-Para poder detectar por separado diferentes compuestos con el mismo peso molecular no podemos utilizar esta técnica. Aunque, en la etapa diagnóstica si se puede realizar una concreta cuantificación.

-Las múltiples metabolopatías detectadas en los PCN implica un aumento de los resultados de FP y un probable mal análisis de las formas de enfermedad más leves ²¹.

4.5 Enfermedades endocrino-metabólicas que se estudian en Castilla y León

4.5.1 Hipotiroidismo congénito (HC)

El HC está formado por un conjunto de alteraciones que afectan a la glándula tiroides provocándole hipofunción.

Los síntomas que presenta esta enfermedad son inespecíficos.

Las hormonas tiroideas son esenciales para poder llevar a cabo un correcto desarrollo y maduración cerebral. Si no se actúa de maneja precoz ante el HC las lesiones que provoca a nivel del sistema nervioso central son irreversibles.

El HC es la causa más usual y evitable de retraso mental ²²

La frecuencia del HC según la Sociedad Española de Cribado Neonatal (AECNE) es 1:2248 RN vivos ²³.

4.5.2 Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)

La HSC determina un grupo de enfermedades congénitas producidas por un fallo en la esteroidogénesis suprarrenal.

El cuadro clínico que presenta esta enfermedad puede ponerse en manifiesto en el periodo neonatal o posteriormente provocado por la afectación de la síntesis de glucocorticoides, mineralcorticoides y andrógenos. La forma clásica con pérdida salina es la clínica más grave de esta patología. La manifestación destaca por un cuadro de

anorexia progresivo, disminución de peso, decaimiento, poliuria y vómitos. Además, en las niñas se produce una virilización de los genitales externos ²².

La frecuencia del HC según la AECNE es 1:21.732 RN vivos ²³.

4.5.3 Fibrosis quística (FQ)

La FQ es una patología autosómica recesiva.

Un gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR) presenta una o más mutaciones.

La clínica está caracterizada por una irregularidad exocrina que ocasiona una viscosidad anormal en las secreciones, estas se acumulan en los conductos secretores provocando una obstrucción pulmonar crónica, infecciones y alteraciones digestivas ²⁰.

La frecuencia del FQ (2 mutaciones o 1 mutación con test del sudor positivo) según la AECNE es 1:5305 RN vivos ²³.

4.5.4 Fenilcetonuria (PKU)

La PKU es una enfermedad autosómica recesiva cuyo gen responsable se encuentra en el cromosoma 12.

Surge de una mutación de la fenilalanina hidroxilasa que es la enzima responsable de la transformación de fenilalanina en tirosina en el hígado. El déficit de esta enzima ocasiona acumulación de fenilalanina alterando estructuras del sistema nervioso central.

La sintomatología clínica consiste en la aparición de retraso psicomotor y deterioro intelectual severos e irreversibles en un periodo corto de tiempo ²⁰.

La frecuencia de PKU según la AECNE es 1:8.032 RN vivos ²³.

4.5.5 Anemia falciforme (AF)

La AF es una enfermedad autosómica recesiva causada por una mutación en el gen de la beta hemoglobina que es la responsable de la producción de hemoglobina.

En esta patología existe un descenso del nivel de oxígeno transportado en sangre lo que provoca que el gen de la hemoglobina S anormal pueda ocasionar la formación de cadenas rígidas dentro de los eritrocitos que modifican la forma de la célula. Estas células pasan a denominarse falciformes.

Las células falciformes se adhieren a las paredes de los vasos sanguíneos ocasionando un bloqueo en la circulación sanguínea. Se produce una hipoxia en los tejidos y en ocasiones se producen ataques de dolor intenso conocidos como crisis de dolor.

La vida media de los eritrocitos oscila entre 90 y 120 días sin embargo las células falciformes únicamente viven de 10 a 20 días. La producción de glóbulos rojos es menor que los que se destruyen lo que ocasiona anemia en el RN ²⁴.

La frecuencia de la anemia falciforme según la AECNE es 1:6043 RN vivos ²³.

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

La MCAD es una enfermedad provocada por un error congénito del metabolismo de los ácidos grasos de cadena media (de 6 a 10 átomos de carbono). Este error provoca un bloqueo en la oxidación de los ácidos grasos de cadena media y en consecuencia una descompensación metabólica que ocasiona la acumulación de estos ácidos así como de sus derivados conjugados con la carnitina (acilcarnitinas) y con la glicina (acilglicinas) y ácidos dicarboxílicos tanto en sangre como en orina.

La manifestación clínica de esta enfermedad es muy heterogénea, desde pacientes asintomáticos los primeros años, diagnosticados en los PCN, hasta manifestaciones neonatales de letargia, hipotonía y vómitos ²⁵.

La frecuencia de MCAD según la AECNE es 1:18.850 RN vivos ²³.

4.5.7 Aciduria glutárica tipo I (GA – I)

La GA-I es una enfermedad autosómica recesiva.

El gen GCDH, el cual codifica la enzima glutaril – CoA deshidrogenasa responsable del metabolismo de la lisina y el triptófano, está mutado por lo que la deficiencia de esta enzima provoca en fluidos corporales como sangre, orina y líquido cefalorraquídeo la acumulación de ácido glutárico, ácido 3OH – glutárico, ácido glutacónico y glutarilcarnitina. Estos compuestos mencionados son neurotóxicos.

Los síntomas clínicos se manifiestan entre los 6-18 meses, si no se ha detectado en el PCN, con afectación neurológica ²⁶.

La frecuencia de LCHAD según la AECNE es: 1:73.797 RN vivos ²³.

4.5.8 Deficiencia de 3-hidroxiacil-Coa deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)

La LCHAD es una patología en la que se produce un trastorno en de la betaoxidación de los ácidos grasos de cadena larga. Esto ocasiona una acumulación de ácidos grasos en el organismo dando lugar a trastornos de la conciencia, hipoglucemia y disfunción hepática.

El ayuno prolongado y las infecciones agravan los síntomas desencadenado en ocasiones crisis metabólicas que pueden ser mortales en el paciente ²⁷.

La frecuencia de LCHAD según la AECNE es: 337.359 RN vivos ²³.

4.5.9 Déficit de biotinidasa

Los RN con carencia de biotinidasa presentan un defecto que afecta en la absorción o la conducción de la biotina, frecuentemente ocasionada por una variación de la biotinidasa o de la holocarboxilasa sintetasa.

Esta patología destaca por un cuadro clínico de encefalopatía metabólica aguda, retraso en el sistema psicomotor, convulsiones, hipotonía, alopecia o alteraciones inmunológicas ²⁸.

4.5.10 Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD)

La MSUD es un trastorno causado por un defecto genético. Los RN con esta afectación no son capaces de metabolizar tres aminoácidos (leucina, isoleucina y valina).

Esto conduce a un cúmulo de sustancias químicas en sangre que en ocasiones provoca daños cerebrales en momentos de estrés físico (infecciones, fiebre, ayuno prolongado) ²⁹.

4.5.11 Homocistinuria (HCY)

La HCY es ocasionada por un error metabólico de la homocisteína, en el que existe una deficiencia de enzimas, siendo la más común la deficiencia de cistationina β -sintasa. A causa de ello, existe un acumulo de aminoácidos en el RN, como la homocisteína y la metionina, mientras que otros se encuentran escasos, como la cisteína.

Entre las manifestaciones clínicas destacan la disminución grave visual, anomalías esqueléticas, retraso mental, mayor riesgo de coagulación de la sangre ³⁰.

4.5.12 Acidemia isovalérica (IVA)

La IVA sucede cuando el organismo es incapaz de descomponer ciertas proteínas. Esto ocasiona acumulación de sustancias tóxicas, que en ocasiones, conduce a crisis metabólicas.

Los síntomas más graves comprenden anorexia, temblor, hipotonía y letargo. Un signo característico de esta enfermedad es un olor a pies sudorosos ³¹

4.6 Prueba del talón

Actualmente en nuestro país, los PCN son gratuitos y voluntarios para todos los RN tanto en hospitales públicos como en privados ³².

La prueba del talón consiste en un procedimiento en el que se obtiene sangre capilar del talón del RN. La muestra sanguínea se deposita en una tarjeta específica de papel absorbente. El laboratorio recibirá la muestra para posteriormente analizarla ⁵.

Lo idóneo, es realizar la toma de la muestra del RN entre las 48 y 72 horas de vida independientemente de su peso y edad gestacional. Realizar la prueba durante ese intervalo temporal ocasiona que el número de FP Y FN se reduzca considerablemente. Si no fuera posible realizar esta prueba al RN en el tiempo idóneo no debemos dejar de hacerla cuando sea posible ⁵.

En CyL la obtención de la muestra sanguínea del talón se realiza en una unidad de hospitalización de maternidad, previo al alta hospitalaria. Si el RN recibe el alta antes de haberse realizado la prueba debe acudir a su centro de salud cuanto antes. Los padres/tutores del RN recibirán el resultado por correo antes de los 20 días posteriores a la toma de la muestra ³².

4.6.1 Papel de la enfermería

Uno de los objetivos de los PCN radica en efectuar la técnica adecuadamente con el fin de lograr una muestra adecuada, disminuyendo así los posibles FP Y FN. Con esto prevenimos, la repetición del procedimiento y sus consecuencias: posponer el diagnóstico y tratamiento de RN en los que el resultado sea positivo ³².

Es el personal de enfermería es el responsable de la realización correcta de esta técnica.

Aunque aparentemente puede parecer una técnica simple, es importante una buena formación por parte de los profesionales para evitar al máximo el número de muestras inválidas ³².

Previo a realizar la prueba, tanto el RN como su madre deben ser identificados y rellenar un formulario donde incluyan sus datos. Los padres/tutores del RN deberán, además, firmar un consentimiento en el que autoricen la realización de la prueba. El papel absorbente que se utiliza para recoger la muestra también deberá ir identificado. Además, se debe registrar el día y hora de la extracción de la muestra, si el RN ha recibido transfusión de hemoderivados o si se le ha administrado medicación antes de la toma de muestra, si ha expulsado el primer meconio y el tipo de alimentación (materna, artificial o parenteral.). Una vez que estos pasos previos son realizados, ya se puede llevar a cabo la recogida de la sangre capilar del RN ³³.

4.6.2 Recogida de muestra

La técnica correcta de la recogida de sangre venosa es ³²⁻³³:

1. El primer paso es calentar el pie del RN con un masaje que favorezca la circulación sanguínea y así prevenir efectuar varias punciones. Las medidas de analgesia no farmacológicas son recomendables, pero no lo son las cremas anestésicas ya que el resultado se puede ver alterado.
2. Debemos colocar la pierna del RN por debajo del nivel del corazón ya que así favorecemos el flujo sanguíneo. El desinfectante de elección será el alcohol de 70º, los desinfectantes yodados están contraindicados ya que el resultado se podría ver afectado, y dejar secar al aire.
3. El RN debe ser sujetado correctamente y la punción será realizada en uno de los laterales del talón utilizando una lanceta con una profundidad que no supere los dos milímetros. La primera gota de sangre debe ser desechada y nunca utilizar tubo-capilares para recoger la muestra sanguínea ya que el resultado puede salir alterado.
4. La gota que vamos a recoger en cada círculo del papel de filtro debe ser grande, cada uno de los círculos debe estar relleno y traspasando las dos caras del papel. La comprensión del talón debe ser intermitente para facilitar la formación de cada gota sanguínea. La piel del niño no debe entrar en contacto con el papel ya que el su propio sudor puede alterar el resultado al analizar la prueba.

5. Cuando los círculos son correctamente rellenos, la muestra se deja secar a temperatura ambiente previo a introducirla en el sobre donde ira enviada al laboratorio para su análisis.

6. Para concluir el procedimiento aplicamos presión en la zona donde hemos realizado la incisión y colamos un apósito al RN.

4.6.3 Repetición de la toma de muestra

En ciertas ocasiones, es necesario obtener una segunda muestra sanguínea del RN.

El motivo de la repetición de la prueba puede estar derivado de una incorrecta toma de muestra o la causa puede estar relacionado con el RN ³⁴.

Existe un protocolo vigente en CyL en cuanto a las ocasiones en las que es necesario repetir la toma de muestra al RN. (Tabla 9; ANEXO 3) ¹⁶.

4.7 Limitaciones y fortalezas del trabajo

En cuanto a las limitaciones del trabajo encontramos que gran parte de los estudios seleccionados no presta demasiada importancia al papel que lleva a cabo el personal de enfermería en el cribado neonatal. Por otra parte, hay pocos estudios para algunas de las enfermedades ya que su prevalencia es baja.

Una de las fortalezas analizadas en esta investigación, en cuanto a los artículos seleccionados, es la variedad de diseños que posibilitan realizar una comparación más holgada sobre los PCN y posibilitando así un conocimiento más integral

4.8 Futuras líneas de investigación

Sería interesante realizar un estudio centrado en el papel que desarrolla la enfermería durante el proceso de confirmación de la EMC y su tratamiento a corto y largo plazo.

5. CONCLUSIÓN

Los PCN constituyen uno de los mayores progresos en prevención de la salud neonatal del siglo XX. La detección precoz de estas patologías en los RN reduce el deterioro cerebral permanente y la morbilidad y mortalidad asociadas.

Estos programas proporcionan una elevada rentabilidad económica a nivel social.

Tanto unos indicadores de proceso como de resultado son fundamentales en cuanto a valorar la eficacia y calidad de los PCN en el conjunto de unidades que lo constituyen. Esta evaluación nos permite aplicar nuevas estrategias de progreso a corto y a largo plazo.

Actualmente, los PCN deben estar dotados del mejor equipamiento, ser sustentados y amplificados según los avances científicos actuales y difundir sus alcances a nivel sanitario y social.

La MS/MS ha supuesto uno de los mayores avances en los últimos años en el cribado neonatal. Gracias a ello, es posible detectar patologías metabólicas de manera simultánea con la misma gota de sangre desecada del RN.

El papel del personal de enfermería es fundamental en este proceso. La correcta formación de los profesionales en cuanto a la toma de muestra reduce considerablemente la repetición del procedimiento y las consecuencias asociadas que afectan directamente al diagnóstico y tratamiento en RN con resultado positivo en el cribado.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Novoa F, Colombo M. Errores innatos del metabolismo. *Rev chil neuro-psiquiatr.* 2001; 39(1): 25-27.
2. Vicente E, Casas L, Ardanaz E. Origen de los programas de cribado neonatal y sus inicios en España. *Anales Sis San Navarra.* 2017; 40(1):131-140.
3. Castañeras DE, Couce ML, Marín JL, Gonzalez – Lamuño D, Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. *An Pediatr.* 2019; 91(2): 1-14.
4. Sanjurjo, P, Baldellou, U, Aldámiz-Echevarría, K, Montejo M, García Jiménez, M. Los errores congénitos del metabolismo como enfermedades raras con un específico global específico. *Anales Sis San Navarra.* 2008; 31(2): 55-73.
5. Couce Pico ML, Fernández Lorenzo JR, Fraga Bermúdez JM. Enfermedades congénitas del metabolismo en el periodo neonatal. *Rev AEP.* 2008; 45: 434-442.
6. Lemes A. Errores congénitos del metabolismo. *Arch Pediatr Urug.* 2003; 74(1): 33-36.
7. Martín Hernandez E, Garcia Silva MT, Bustos Lozano G. Enfermedades congénitas del metabolismo en el periodo neonatal (I). Generalidades. *Acta Pediatr Esp.* 2006; 64(8): 391-395.
8. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS. Programa de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de Evaluación. Año 2018. Ministerio de Sanidad. 2020.
9. Programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas en la Comunidad Valenciana. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. 2015.
10. Cribado Neonatal - Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León [Internet]. Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León. 2019 [citado 3 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.centrodehemoterapiacyl.es/que-hacemos/cribado-neonatal/>
11. Einöder Moreno M, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica y deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
12. Mordaunt D, Cox D, Fuller M. Metabolomics to Improve the Diagnostic Efficiency of Inborn Errors of Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(4): 1195-2001.
13. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS. Programa de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de Evaluación. Año 2018. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2020
14. Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal dependiente de la Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública. Requisitos y Recomendaciones para el desarrollo del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrinometabólicas en el SNS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2019.
15. Servicio de Prevención de la Enfermedad. Subdirección General de Promoción, Prevención y Educación Sanitaria. Dirección General de Salud Pública. Resultados de los indicadores de calidad de la población recién nacida en 2018. Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. 2020.
16. Programa de Detección Precoz de Enfermedades Congénitas de Castilla y León. Junta de Castilla y León. Sanidad de Castilla y León. 2019.
17. González-Lamuño Leguina D, Bóveda Fontán MD, Bueno Delgado M, Gort Mas L, Unceta Suárez M, Morales Conejo M. El cribado metabólico del recién nacido como modelo asistencial de la medicina de precisión. Perspectiva desde la Asociación Española para el estudio de errores congénitos del metabolismo (AECOM). *Rev Esp Salud Pública.* 2021; 95(17): 1-17

18. Gelb M H, Lukacs Z, Ranieri E, Schielen P. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders: Methodologies for Measurement of Enzymatic Activities in Dried Blood Spots. *Int. J. Neonatal Screen.* 2019, 5(1): 1-12.
19. Hodgson J, Metcalfe S, Gaff C, Donath C, Delatycki M, Winship I, Skene L, MaryAnne Aitken MA, Halliday J. Outcomes of a randomised controlled trial of a complex genetic counselling intervention to improve family communication. *European Journal of Human Genetics.* 2016, 24(1): 356-360.
20. Calderón López GM, Jiménez Parrilla F, Losada Martínez A. Screening neonatal. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. Rev AEP.* 2008; 44(7): 424-433.
21. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. *Ministerio de Sanidad y Consumo.* 2007.
22. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Dulín Íñiguez E. Detección precoz de alteraciones endocrinas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2013; 167(4): 87-99.
23. Redondo Cardaña PA, Muñoz Boyero AC, Cañadas Garzó V. Detección precoz de enfermedades congénitas. *Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. Dirección general de Salud Pública.* 2020.
24. Prieto García B, González Muñoz S, García González MC. Parte II: Anemia falciforme Proceso de cribado Proceso de diagnóstico de confirmación y atención inmediata Indicadores de evaluación. *Gobierno del Principado de Asturias. Consejería de Sanidad.* 2017.
25. Bélanger Quintana A, Stanescu S, Arrieta Blanco F, Martínez-Pardo M. Actividad de la Unidad de Enfermedades Metabólicas del Hospital Universitario Ramón y Cajal. *Rev Esp Pediatr.* 2016; 72(2): 79-83.
26. Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV. PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE: Acidemia Glutárica Tipo I, Deficiencia de acil-coenzima deshidrogenasa de cadena larga, Enfermedad de la orina con olor a Jarabe de Arce, Acidemia Isovalérica, Homocistinuria. *Departamento de Salud. Gobierno Vasco.* 2013.
27. Deltetto N, Maxita C, Marchione D, Szlagoc M, Schenonec M, Besadad CH, Vaccarezza Agosta G. Deficiencia de 3-hidroxiacil coA deshidrogenasa de cadena larga, asociación con HELLP y hallazgos en la espectroscopia por resonancia magnética. *Arch Argent Pediatr.* 2012; 110(4): 63-66.
28. Moreno Arango JA, Martínez Rubio A, Matínez Rey L, Suárez Bessil B, F Yadira Valdés. Deficiencia de biotinidasa. Presentación de un caso. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2013; 7(3):48-50.
29. Couce Pico ML, Castiñeiras Ramos DE, Bóveda Fontán MD, Iglesias Rodríguez AJ, Cocho de Juan JA, Fraga Bermúdez JM. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce, experiencia en Galicia. *Asociación española de pediatría.* 2007; 67(4):337-343.
30. Olivar Roldán J, Fernández Martínez A, Díaz Guardiola P, Martínez Sancho E, Díaz Gómez J, Gómez Candela C. Homocistinuria; curso clínico y tratamiento dietético; a propósito de dos casos. *Rev Nutr Hosp.* 2012; 27(6): 134-153.
31. Martín-Hernández I. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la acidemia isovalérica. *Rev Biomed* 2016; 17:213-223.
32. Dulín-Íñiguez E, Espada M, Eguileor-Gurtabai I. Programas de cribado neonatal. *An Pediatr Contin.* 2006; 4(1):61-65.
33. Bedoya Elena L, Rodríguez Rodríguez B, Muñoz Boyero AC, Cañadas Garzo V, Redondo Cardaña PA. Protocolo de toma de muestras para la detección de enfermedades congénitas en Castilla y León. *Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad.* 2020.
34. Vila Vidal MM, López Galera RM, González Irazabal Y, Delgado Pecellín C, Rausell Félix D, Castiñeiras Ramos D, Egea Mellado JM, Rocha H, Yahyaoui Macías R, Rodríguez T, Escribano Hernández V, Rodríguez Fraga O, Bóveda Fontán D, Marín Soria JL. Criterios de extracción de muestra en situaciones especiales del cribado neonatal. *Revisión. Rev Lab Clin.* 2019; 12(4):189-195.

7. ANEXOS

ANEXO 1: Búsqueda bibliográfica

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA



Ilustración 1: Diagrama de flujo. Elaboración propia.

Tabla 2. Características de los principales artículos utilizados en la elaboración de esta revisión. Elaboración propia.

AUTOR, AÑOS Y PAÍS	DISEÑO	CONCLUSIÓN	GRADOS DE EVIDENCIA	NIVELES DE RECOMENDACIÓN
Artículo 1 , Dylan Mordaunt, David Cox y Maria Fuller. 2020 Australia ¹² .	Artículo de revisión literaria basada en evidencia.	Los PCN capturan con éxito una proporción de pacientes que permiten el reconocimiento temprano y el inicio rápido del tratamiento. El diagnóstico es en ocasiones prolongado por lo que pospone la intervención terapéutica. La MS/MS está cambiando el panorama del diagnóstico de EIM.	A	2
Artículo 2 , Domingo González-Lamuño Leguina, M ^a Dolores Bóveda Fontán, María Bueno Delgado, Laura Gort Mas, María Unceta Suárez y Montserrat Morales Conejo. 2021 España ¹⁷ .	Artículo de revisión literaria basada en evidencia.	Los PCN buscan la detención temprana de patologías tratables. Son necesarias pruebas complementarias para su confirmación. Los múltiples avances sanitarios y técnicos han permitido una detención precoz que disminuya la morbilidad y mortalidad. Los PCN son considerados como uno de los mayores avances en salud pública pediátrica.	A	2
Artículo 3 , ML Couce Pico, JR Fernández Lorenzo, JM Fraga Bermúdez. 2008 España ⁵ .	Artículo de revisión literaria basada en evidencia.	De cada 800 recién nacidos vivos, uno nace con un ECM y casi la mitad de ellos desarrolla la enfermedad en el periodo neonatal. El avance del cribado neonatal con la técnica de la MS/MS nos permite analizar varios trastornos metabólicos.	A	2

<p>Artículo 4, María Dolores Rodríguez Arnao, Amparo Rodríguez Sánchez, Elena Dulín Íñiguez. España 2013 ²².</p>	<p>Artículo de revisión literaria basada en evidencia</p>	<p>Los PCN se encuentran en los programas esenciales dentro de la Salud Pública. La detección precoz y el tratamiento de dichas enfermedades deben evitar daño a nivel neurológico y minimizar la morbilidad, mortalidad y posibles discapacidades. Su objetivo es identificar a los bebés positivos en el cribado. Estas técnicas no son procedimientos diagnósticos, pues se requiere de pruebas complementarias para confirmar la enfermedad. Acceder a estas pruebas debe ser tanto equitativo como universal para todos los neonatos. Existen ciertos criterios propuestos por la OMS para incluir una enfermedad en el cribado neonatal.</p>	<p>A</p>	<p>2</p>
<p>Artículo 5, Gema Matilde Calderón López, Francisco Jiménez Parrilla, Antonio Losada Martínez. España 2008 ²⁰.</p>	<p>Revisión sistemática.</p>	<p>El cribado consiste en aplicar procedimientos selectivos a poblaciones de individuos sin patologías aparentes con el objetivo de identificar a aquellos que pueden presentar una enfermedad. Los cribados no son técnicas diagnósticas sino pruebas que nos proporcionan la capacidad de descartar un gran porcentaje de pacientes a estudiar. Los pacientes cuyo resultado del cribado sea positivo serán estudiados para confirmar su enfermedad. Aproximadamente 1 de cada 1000 niños recién nacidos vivos, aparentemente sanos, sufren un trastorno metabólico que puede derivar en una incapacidad. El centro de estos programas está formado por aquellas patologías endocrino-metabólicas que pueden ser evitadas con una detección y un tratamiento precoz que eviten daños e incapacidades a los pacientes.</p>	<p>A</p>	<p>2</p>
<p>Artículo 6, María Magdalena Vila Vidal, Rosa María López Galera, Yolanda González Irazabal, Carmen Delgado Pecellín, Dolores Rausell Félix, Daisy Castineiras ~ Ramos, José María Egea Mellado, Hugo Rocha, Raquel Yahyaoui Macías, Teresa Rodríguez, Vanesa Escribano Hernández, Olaia Rodríguez Fraga, Dolores Bóveda Fontán y José Luis Marín Soria. España 2019 ³⁴.</p>	<p>Artículo de revisión literaria basada en evidencia.</p>	<p>El cribado neonatal ha ampliado su alcance gracias a la MS/MS. Esto complica definir el momento preciso a la hora de realizar la toma de muestra en especial a neonatos de características concretas. El objetivo ha sido hacer una revisión de la toma correcta de muestras en estos casos. Se hallan múltiples pautas a la hora de realizar la toma de sangre. Existen diferentes limitaciones que complican la estandarización de esta prueba a nivel mundial.</p>	<p>A</p>	<p>2</p>

Tabla 3. Niveles de evidencia de JBI. Elaboración propia.

Niveles de evidencia del JBI	
Nivel 1	Diseños experimentales (EC)
Nivel 2	Diseños quasi-experimentales (RS)
Nivel 3	Diseños Observacionales-Analíticos
Nivel 4	Diseños Observacionales-descriptivos
Nivel 5	Opinión de expertos de reconocido prestigio

EC: Ensayo Clínico.

Tabla 4. Grados de recomendación del JBI. Elaboración propia.

Grados de recomendación del JBI	
GRADO A	GRADO B
Recomendación “fuerte”: <ul style="list-style-type: none"> ● Los efectos deseables superan los indeseables. ● Hay evidencia de calidad adecuada ● Hay un beneficio con impacto en el uso de recursos. ● Los valores, preferencias y la experiencia de los pacientes se han tenido en cuenta. 	Recomendación “débil”: <ul style="list-style-type: none"> ● Los efectos indeseables superan los deseables. ● No hay evidencia de calidad adecuada. ● Hay un beneficio sin impacto o un impacto mínimo en el uso de recursos. ● Los valores, preferencias y la experiencia de los pacientes pueden o no se han tenido en cuenta.

ANEXO 2: Criterios de calidad

Tabla 5. Número de muestras no validas por provincias de CyL en el año 2019. Elaboración propia. Fuente 16.

PROVINCIA	Primeras muestras	Segundas muestras	Total muestras	% muestras no válidas
ÁVILA	40	3	43	4,9
BURGOS	106	4	110	4,1
LEÓN	78	4	82	3,0
PALENCIA	45	1	46	4,7
SALAMACA	180	8	188	7,6
SEGOVIA	18	0	18	1,9
SORIA	26	1	27	4,2
VALLADOLID	163	7	170	4,2
ZAMORA	43	5	48	5,2
OTROS	1	0	1	6,3
TOTAL	700	33	733	4,5

Tabla 6. Datos de los percentiles 50, 95 y 99 de la edad del RN en horas a la toma de muestra en CyL en el año 2019. Elaboración propia. Fuente 16.

HOSPITAL	P50	P95	P99
ÁVILA			
H. Nuestra Señora de Sonsoles	50,1	65,2	76,7
BURGOS			
H. de Burgos	49	56,9	61,7
H. Santos Reyes	57,8	67,8	71
H. Santiago Apóstol	56,3	68,2	70
H. Recoletas Burgos	49,8	61,9	62,9
LEÓN			

H. de León	50	63	72
H. El Bierzo	48,5	56,4	71,4
Clínica San Francisco	48,3	60,5	69,5
Clínica Ponferrada	49,4	61,3	68,3
PALENCIA			
H. Río Carrión	50,3	63,9	68,7
SALAMANCA			
H. Clínico de Salamanca	49,9	62,9	72
H. Santísima Trinidad	49	65,5	81,6
SEGOVIA			
H. General de Segovia	52,3	64,9	72
SORIA			
H. Santa Bárbara	48,7	60	62,8
VALLADOLID			
H. Río Hortega	49,8	69,5	72,2
H. Clínico Valladolid	49,2	60,1	67,2
H. Medina del Campo	49	59,7	62,8
H. Campo Grande	51,4	67,4	71,7
ZAMORA			
H. Virgen de la Concha	55,1	65,4	77,4
H. Recoletas Zamora	52,4	52,4	52,4
TOTAL 2019	49,8	64,6	72

Tabla 7. Tasa de participación en el PCN de Castilla y León en el año 2019. Elaboración propia. Fuente 16.

PROVINCIA	AÑO 2019
BURGOS	2.695
SORIA	638
SEGOVIA	941
ÁVILA	884
VALLADOLID	4.088
PALENCIA	975
LEÓN	2.769
ZAMORA	924
SALAMANCA	2.475
OTROS	16
TOTAL	16.405

Tabla 8. Casos positivos detectados en el PCN de Castilla y León en el año 2019. Elaboración propia. Fuente 16.

ENFERMEDAD	AÑO 2019
HSC	1
HC	9
PKU	9
GA-I	2
MCAD	3
LCHAD	0
FQ	52
2 mutaciones	4
1 mutación	26
0 mutaciones	22
AF	85

Fenotipo FS	1
Fenotipo FC	0
Fenotipo FAS	55
Fenotipo FAC	15
Fenotipo FAD	3
Fenotipo FAE	3
Fenotipo FAX	8
Fenotipo FAXX	0
TOTAL	161

ANEXO 3: Repetición de toma de muestra

Tabla 9. Protocolo de repetición de la toma de muestra en CyL. Elaboración propia. Fuente 16.

Calidad de la muestra	Hora de toma de muestra	Alimentación	Transfusión de componentes sanguíneos	Medicación	Prematuros	Parto múltiple
-Muestra inadecuada: (sobresaturada, diluida, contaminada...)	-Antes de las 24 horas de vida del RN.	-Dieta absoluta.	-Hematíes.	-Corticoides.	-≤1500g	- recién nacidos de parto múltiple del mismo sexo.
-Muestra insuficiente.	-Después de las 72 horas de vida del RN.	-Nutrición parenteral.	-Plasma.	-Dopamina.	-≤32 semanas de gestación.	
			-Plaquetas.	-Carnitina.		
				-Triglicéridos de cadena media (TCM)		
				-Antibióticos.		