

Necesitamos ampliar el estudio sistemático neonatal

La detección de una anomalía que puede ser tratada con eficacia en el estudio sistemático neonatal marca, en muchos casos, la diferencia entre una vida sana y la que necesita asistencia a largo plazo. Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud recomendó, en 1998, la obligatoriedad y la gratuidad del estudio sistemático neonatal cuando el diagnóstico y tratamiento tempranos pueden beneficiar a los niños¹. Carlson comentó hace poco que “el estudio sistemático neonatal es uno de los principales avances de la salud infantil del siglo pasado”². Los que hemos cuidado a lactantes afectos de alteraciones ahora incluidas en el estudio sistemático estamos totalmente de acuerdo con este comentario. Nuestra capacidad de identificar a neonatos totalmente asintomáticos e instaurar programas y tratamientos que previenen la morbilidad grave y la mortalidad constituye un gran privilegio para el pediatra. Una de las características de nuestra especialidad es la medicina preventiva, ya que la práctica de evaluar meticulosamente a los lactantes mediante el peso y las mediciones antropométricas trata de detectar y tratar las graves alteraciones médicas subyacentes.

ANTECEDENTES

El estudio sistemático neonatal de alteraciones metabólicas graves es una de las medidas preventivas pediátricas más espectaculares. Hace más de 40 años se desarrolló una dieta especial para una alteración metabólica rara, la fenilcetonuria (PKU), que ha mejorado espectacularmente la evolución de estos niños cuando la dieta se inicia de forma temprana. Guthrie desarrolló una técnica sencilla de estudio sistemático mediante manchas de sangre secas, un sistema que sigue siendo fundamental en la actualidad para el estudio sistemático neonatal. Tras una enorme defensa, tanto de los profesionales como de grupos de padres, el mundo desarrollado adoptó ampliamente el estudio sistemático neonatal. Al iniciar el estudio sistemático neonatal de la PKU existían muchas lagunas en el conocimiento de la enfermedad, incluyendo la PKU materna. Durante este período de aprendizaje ocurrieron algunos resultados adversos, casi siempre reversibles, hasta que los clínicos y los científicos aprendieron el espectro de la enfermedad y la mejor manera de tratar a estos niños^{3,4}. También se produjeron cambios tecnológicos, en particular la capacidad de medir con exactitud la concentración sérica de fenilalanina, evitando así la deficiencia de fenilalanina durante el tratamiento dietético. Quienes se opusieron a la ampliación del estudio sistemático neonatal han remarcado mucho estos efectos adversos⁵. Desde el principio del estudio

sistemático neonatal de la fenilcetonuria se ha mantenido controversia sobre algunos temas, y estas preocupaciones son muy similares a las actualmente expresadas acerca del estudio sistemático neonatal ampliado. En esta revista, Bessman revisó hace 40 años una preocupación específica, relacionada con la legislación (y con otros temas) y el estudio sistemático neonatal⁶.

Atkins et al observaron el conflicto de los legisladores que deben afrontar temas médicos sujetos a debate científico. Estoy de acuerdo con su conclusión de que “examinados más detenidamente, muchos de estos debates son tanto manifestaciones de valores y puntos de vista contradictorios como discordancias sobre la evidencia”⁷.

Si revisamos los primeros 40 años de estudio sistemático neonatal de la fenilcetonuria, observamos una constante experiencia de aprendizaje sobre la alteración, la determinación de la fenilcetonuria materna, y lo que es más importante, contamos con toda una generación de adultos jóvenes con fenilcetonuria tratada que tienen una inteligencia normal y son miembros productivos de la sociedad. Sin este tratamiento temprano, estos niños hubieran padecido inevitablemente el profundo retraso intelectual que caracteriza a la fenilcetonuria no tratada⁸. Además, uno de los miembros activos de la NIH Consensus Development Conference on PKU aquí mencionada era una joven estudiante, afecta de fenilcetonuria detectada y tratada con prontitud. Recientemente, Harelid y Dezateux revisaron la sólida evidencia de que el diagnóstico temprano de la fenilcetonuria, en el marco del estudio sistemático neonatal, combinado con el acceso al tratamiento y seguimiento oportunos, constituye una intervención de salud pública muy fructífera para prevenir una morbilidad neurológica grave⁹.

Además de la fenilcetonuria, estudiada en todos los estados, en la actualidad se realiza una serie de otros análisis. El estudio sistemático neonatal del hipotiroidismo se realiza ampliamente, y el beneficio de la detección y el tratamiento de estos lactantes es enorme. En un estudio francés publicado hace poco, los logros escolares de estos pacientes fueron similares a los de la población general respecto a la consecución del diploma francés de bachillerato, lo que valida claramente el estudio sistemático neonatal del hipotiroidismo congénito¹⁰. El estudio sistemático neonatal, y el consiguiente tratamiento, de la rara alteración recesiva deficiencia de biotinidasa obtiene unos resultados similares sorprendentes. En este estudio, ningún niño con deficiencia profunda de biotinidasa, detectada mediante el estudio sistemático neonatal (n = 25) y tratada con suplementos de biotina, mostró pérdida auditiva o visual, y todos alcanzaron los hitos del desarrollo del lenguaje y las habilidades moto-

ras a la edad adecuada. Esto contrasta claramente con los lactantes no detectados y tratados en el período neonatal¹¹.

Durante las últimas décadas, la nueva tecnología desarrollada permite el estudio neonatal de alteraciones que prácticamente no habían sido detectadas en el pasado. La más clara de ellas es la espectrometría de masa en tándem (MS/MS), que permite la determinación exacta de docenas de compuestos en un solo análisis rápido en el marco de la salud pública, utilizando la tradicional mancha de sangre seca.

El estudio sistemático neonatal es un programa de salud pública que es, en todos los casos, responsabilidad de los departamentos de salud del estado. Por ser programas estatales se ha producido una considerable variación de un estado a otro, que todavía persiste. Una serie de fuerzas han impulsado la adición de nuevas alteraciones en distintos estados. La mayoría de ellos cuentan con comités asesores que, naturalmente, toman decisiones independientes acerca de las alteraciones adecuadas para el estudio sistemático neonatal.

La considerable variación de un estado a otro acerca de las alteraciones incluidas en el estudio sistemático neonatal ha sido, y sigue siendo, un tema importante. La National Newborn Screening Network mantiene una excelente base de datos de los ensayos actualmente realizados en los distintos estados¹². La introducción de la espectroscopia de masa en tándem, y la creciente defensa de las familias de las personas afectadas y de los expertos médicos, ha impulsado la ampliación del estudio sistemático neonatal. Esta rápida expansión aumenta aún más las discrepancias entre los estados.

AMPLIACIÓN DE LA DETECCIÓN SISTEMÁTICA NEONATAL

En este contexto, la Health Services and Research Administration (HRSA) contrató al American College of Medical Genetics para reunir a un grupo de expertos a fin de examinar el estudio sistemático neonatal. Este contrato tuvo varios aspectos, pero la misión principal fue examinar las alteraciones susceptibles de estudio sistemático neonatal, diseñar los mecanismos para la adición de alteraciones al estudio sistemático neonatal y recomendar un grupo de alteraciones adecuadas para realizar el estudio sistemático neonatal. Este grupo de expertos, y sus comisiones y subgrupos, trabajó durante casi dos años en este proyecto. Los grupos estaban compuestos por médicos, genetistas médicos (especialmente expertos en metabolismo), profesionales del laboratorio, consumidores, expertos en salud pública, legisladores y economistas sanitarios, abogados y especialistas en ética médica. Todas las agencias federales implicadas estuvieron representadas en los grupos. Se trata de uno de los grupos más numerosos y diversos (y expertos) que ha examinado el tema del estudio sistemático neonatal hasta la actualidad¹³.

Este grupo ha recomendado formalmente a la HRSA que se estudien 29 alteraciones en el recién nacido¹³. Los expertos más destacados creen que las 29 alteraciones “básicas” tienen un tratamiento beneficioso si se identifican tempranamente. Para detectar muchas de estas alteraciones recomendadas es necesaria la espectroscopia de masa en tándem, una potente tecnología que

permite la identificación de muchos compuestos con gran exactitud y en una sola tanda sobre manchas de sangre seca. Durante la detección de estas 29 alteraciones “básicas” en el laboratorio mediante MS/MS se identifica un número considerable de otras alteraciones, no tan bien conocidas como las básicas. El ACMG Expert Panel las califica de alteraciones secundarias. Al establecer el diagnóstico de una alteración básica es necesario tener en cuenta, prácticamente en todos los casos, los compuestos citados como alteraciones secundarias. El cuadro de expertos recomendó la publicación de estas alteraciones secundarias (25 de ellas). Creyeron firmemente que, de existir una anomalía, la información de esta alteración no debía mantenerse en secreto. Esto contrasta claramente con las recientes recomendaciones del programa alemán de estudio sistemático, en el que la información de alteraciones ajenas a las incluidas no sólo debe ser omitida, sino destruida.

Comentaristas de temas legales han señalado que estas recomendaciones provocan un gran debate en Estados Unidos¹⁴. Algunos de los contrarios a la ampliación del estudio sistemático han realizado notables comentarios sobre los problemas del estudio sistemático de la PKU durante los primeros años. Por ejemplo, “resultó que el 95% de las personas con un análisis anormal en el estudio sistemático no padecía la enfermedad, y que la dieta era letal. Produjo una lesión cerebral en no sabemos cuántos niños”¹⁴. Uno de los clínicos/científicos implicado en el estudio sistemático neonatal desde su inicio conoce algunos resultados adversos, pero en un número muy escaso de pacientes, durante los últimos 40 años (S. Snyderman, MD, comunicación personal). Esto concuerda con mi experiencia personal, así como con los datos de la bibliografía.

El artículo de Botkin et al, publicado en esta revista¹⁵, plantea muchas de las preocupaciones sobre la ampliación del estudio sistemático, y debemos seguir examinándolas en nuestro progreso.

Es cierto que no se dispone de toda la infraestructura necesaria para los programas ampliados de estudio sistemático neonatal. Sin embargo, creo que no sería prudente, incluso no sería ético, negar tratamientos sencillos que salvan la vida a los lactantes cuando se dispone de ensayos simples y exactos. La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) constituye un excelente ejemplo de esta situación.

Con todo, me sorprende que algunos no mencionen temas relativos a la falta de ensayos controlados en el tratamiento de algunas alteraciones posiblemente fatales. Por ejemplo, es importante considerar la MCAD. Se trata de uno de los defectos más comunes de la beta oxidación mitocondrial y está claro que la meticulosa evitación del ayuno, un tratamiento muy sencillo, puede salvar la vida a algunos lactantes. Un reciente estudio holandés¹⁶ realizó un estudio clínico y epidemiológico poblacional que identificó a 155 pacientes de 110 familias, nacidos antes de 2003. La mayoría de los niños tuvo una presentación aguda durante la lactancia. ¡La presentación aguda fue fatal en el 22% de los casos! De los 27 niños fallecidos, 9 fueron diagnosticados de la alteración tras el diagnóstico de un probando nacido posteriormente, y 25 casos habían ingresado una o más veces antes del diagnóstico. Un informe preliminar de Australia comparó el resultado de los niños con MCAD

sometidos o no al estudio sistemático¹⁷. En este caso fallecieron 6 de los 37 lactantes sin estudio sistemático que tuvieron manifestaciones clínicas, lo que significa el 21% de los que tuvieron manifestaciones clínicas. En la cohorte con estudio sistemático sólo falleció uno (el día 3, antes de disponer de los resultados). Sin embargo, 3 de los lactantes sometidos a estudio sistemático presentaron episodios de descompensación, aunque la mayoría tuvo ingresos profilácticos. Evidentemente, con datos que indican tan claramente que una importante porción de lactantes con MCAD padece descompensaciones fatales, ningún médico prudente negaría la información sobre el tratamiento a la familia si identificara esta alteración.

En este momento obtendríamos poco provecho al discutir si debemos ampliar o no el estudio sistemático neonatal; se produce vivamente ahora mismo. Varios grupos de todo el mundo están decidiendo ampliar el estudio sistemático neonatal. Desde luego, si examinan la página web del National Newborn Screening and Genetics Resource Center, verán que la mayoría de los lactantes de Estados Unidos ya se someten al estudio de un "cuadro ampliado" de alteraciones, que incluye muchas de las detectadas mediante espectroscopia de masa en tándem¹². Además, la mayor parte del mundo desarrollado también está ampliando con rapidez su estudio neonatal: el Ministerio de Sanidad holandés decidió seguir el consejo del Dutch Health Council y ampliar su programa actual para incluir 18 alteraciones a partir de las 3 actuales¹⁸.

A medida que avanzamos en el estudio sistemático neonatal ampliado nos enfrentamos a enormes necesidades de infraestructura. Sólo estudiaré algunas de importancia y que deben abordarse rápidamente.

Confirmación del diagnóstico, seguimiento y tratamiento

Un tema importante que se plantea cuando un análisis sistemático positivo sugiere el diagnóstico de una alteración muy rara es el mecanismo del seguimiento y la confirmación inmediata de tal diagnóstico. Las instalaciones adecuadas para este seguimiento varían mucho en la geografía, y es competencia de los programas estatales trabajar en su región para ofrecer apoyo al seguimiento, tanto financiero como organizativo. Un importante esfuerzo en este sentido lo constituyen los grupos Regional Genetics and Newborn Screening Collaborative financiados por la HRSA¹⁹. Estos grupos colaborativos, que incluyen a todos los estados y territorios, están organizados para ofrecer experiencia regional y nacional que ayude al diagnóstico y el seguimiento de alteraciones raras. Se ha instaurado un centro coordinador nacional para estos grupos a fin de reunir la experiencia de todo el país. Estos grupos colaborativos regionales realizan muchos programas para reforzar nuestra infraestructura del estudio sistemático neonatal. Por ejemplo, un programa importante de la región 4 consiste en formar a los espectroscopistas de masa de distintos estados para garantizar la excelencia de laboratorio del sistema de estudio sistemático neonatal. Esta formación se realiza en uno de los laboratorios más expertos del mundo, localizado en la región 4. También se han realizado otros programas de formación en otros lugares del país.

Escasez de expertos en las enfermedades del estudio sistemático

Es conocida la escasez de expertos en el campo de la bioquímica genética. Este tema no ha sido resuelto, pero los principales grupos profesionales lo están estudiando y se están realizando al menos dos nuevas iniciativas. Tanto la Society for Inherited Metabolic Diseases (SIMD) como el American College of Medical Genetics (ACMG) han anunciado nuevos ciclos de residencia, totalmente financiados, para la formación en este campo en el próximo curso académico. Es evidente que no resolverá todos los problemas, pero es un inicio para abordar el tema.

El tema de los falsos positivos

En el estudio sistemático de la comunidad preocupa en gran medida la frecuencia de falsos positivos. Cuando se estudia sistemáticamente tantas alteraciones resulta crucial mantener al mínimo el número de falsos positivos, al tiempo que garantizar no pasar por alto a ningún lactante afecto de la enfermedad que se está estudiando²⁰. Si los falsos positivos son frecuentes, fácilmente podremos omitir un positivo real. Los laboratorios están muy centrados en esta área. Además del excelente trabajo sobre los límites en la espectroscopia de masa²¹, tiene un valor incalculable la utilización de análisis secundarios para alteraciones como la tirosinemia hereditaria²². Desde luego, es posible mantener un bajo número de análisis de detección sistemática falsamente positivos.

Formación de los profesionales, los pacientes y el público

El diseño y la administración de formación de los profesionales, los pacientes y el público en una serie de enfermedades raras y complejas es un problema extremadamente complicado. Será necesario incluir temas a largo plazo, como mínimo el aumento de la formación en nuestras facultades de medicina y programas formativos para residentes, el aumento del conocimiento público y un aspecto muy importante, la disponibilidad de información en un formato legible, comprensible y breve. Se están realizando numerosos esfuerzos en esta área, de los que comentaré algunos. La National Library of Medicine ha incluido en su página web un material nuevo excelente sobre las alteraciones del cuadro recomendado por el comité de expertos del ACMG²³. Estos breves, y excelentes, documentos ofrecen información legible e inmediata para un amplio empleo y discusión. El American College of Medical Genetics ha desarrollado una serie de excelentes materiales para los médicos de asistencia primaria. Las ACT Sheets son documentos breves que explican, de forma sucinta y experta, las alteraciones. Además, contamos con FACT Sheets, que contienen información sobre las alteraciones y, lo que es más importante, un algoritmo para cada una de ellas. Todos estos documentos están en la página web del ACMG²⁴. Estos materiales han sido preparados por expertos en cada una de las alteraciones en estudio y ofrecen un consejo, breve pero experto, sobre cómo actuar cuando se informa de un presunto positivo en el ensayo de detección sistemática. Todas estas hojas tienen conexiones con información y asesoramiento más extensos.

Consentimiento informado

Este tema seguirá necesitando de una evaluación e investigación amplias y sostenidas. En situaciones como la PKU, los análisis son obligatorios según la ley federal, y el diagnóstico y el tratamiento ofrecen claros beneficios al niño. En estos casos, sólo es necesario obtener el consentimiento informado en unos pocos estados. En algunas alteraciones menos conocidas, la mayoría cree que el consentimiento informado no sólo es deseable, sino que debe obtenerse. Sin embargo, conseguir este consentimiento no es tarea fácil. Por ejemplo, ¿cómo se explica adecuadamente la gama de ensayos que deben realizarse, y los posibles resultados de aceptar o rechazar este estudio?

Nuevas tecnologías y tratamientos

Con el aumento del interés por la detección sistemática neonatal, me parece muy probable que el número de alteraciones estudiadas en el período neonatal aumentará en gran medida, superando las actualmente recomendadas. En una serie de alteraciones está emergiendo o ya se ha diseñado un tratamiento eficaz. Un excelente ejemplo de ello es el trasplante temprano en los lactantes con inmunodeficiencia grave combinada²⁵ (SCID). El tratamiento muy temprano de los lactantes con enfermedad de Krabbe (identificada precozmente por la historia familiar) mediante trasplantes de sangre de cordón umbilical ha conseguido mejorías espectaculares²⁶. El tratamiento de sustitución enzimática de la primera enfermedad lisosomal por acúmulo reconocida, la enfermedad de Pompe infantil, fatal en la primera infancia, ha conseguido resultados impresionantes. Está en estudio su aprobación terapéutica²⁷. Con toda seguridad se discutirá la inclusión de estas alteraciones en la detección sistemática neonatal. Otras enfermedades lisosomiales, y peroxisomiales, por acúmulo tienen un tratamiento que, para ser óptimo, necesita del diagnóstico muy temprano.

Se está realizando ensayos clínicos sobre otras alteraciones, como la atrofia muscular espinal y la distrofia muscular de Duchenne, que, de tener éxito, harán considerar meticulosamente su inclusión en la detección sistemática neonatal. Cuando emerjan tratamientos eficaces de estas importantes enfermedades será esencial el tratamiento temprano, y la única manera de conseguirlo es realizar un diagnóstico temprano. Y, como estas alteraciones suelen aparecer en familias sin antecedentes, la detección sistemática neonatal –que necesita del desarrollo de ensayos exactos, sensibles y prácticos adecuados para el sector de salud pública– es la única vía práctica para llegar al diagnóstico temprano.

Algunas de las alteraciones incluidas desde hace tiempo en la detección sistemática, como la PKU, se beneficiarían en gran medida de nuevas y más sencillas formas de tratamiento. Como respuesta a estas necesidades, los NIH han editado hace poco dos documentos que otorgan becas a las nuevas tecnologías adecuadas para la detección sistemática neonatal, así como a los nuevos tratamientos de las enfermedades detectables^{28,29}. Algunas de las enfermedades que ya tienen tratamiento, como la PKU, ciertamente obtendrían mucho beneficio de un régimen terapéutico más sencillo.

Está en estudio la posibilidad de estudiar sistemáticamente alteraciones ajenas al área convencional de la detección sistemática neonatal. Son alteraciones cuyo tratamiento no consiste en dietas especiales, ni siquiera en sustituciones enzimáticas o trasplantes de células pluri-potenciales, sino en acciones como la intervención temprana para mejorar el resultado final. El mejor ejemplo de ellas es el síndrome de X frágil, en el que se está estudiando el posible beneficio de la intervención temprana, así como temas relativos al consentimiento informado y la reacción del público a la detección sistemática de estas alteraciones³⁰.

Me parece claro que los programas de detección sistemática neonatal seguirán añadiendo alteraciones, así como que los beneficios de detectar alteraciones graves, a veces fatales, seguirán aumentando. Debemos trabajar con ahínco en las enormes necesidades de infraestructura de estos programas, en conocer las muchas áreas de las que necesitamos más información, y centrarnos en el enorme beneficio que obtendrán nuestros lactantes de una detección sistemática neonatal meticulosamente realizada.

La pregunta que siempre se plantea es el coste de la detección sistemática neonatal. Aunque es difícil calcular el coste total de los programas que circundan a la detección sistemática neonatal, es bastante más sencillo calcular los costes directos de laboratorio y del seguimiento inmediato, que son algo superiores a los 100 dólares por lactante estudiado. Como en Estados Unidos estudiamos anualmente 4,1 millones de lactantes, esto se traduce en unos 410 millones de dólares como gasto anual de los programas de detección sistemática neonatal, desde luego mucho dinero. No obstante, si atendemos al gasto de nuestro desarrollado país en otros asuntos sanitarios, está claro que los costes totales del programa de detección sistemática neonatal son menores que la inversión mensual en un solo fármaco utilizado en el tratamiento de la hipercolesterolemia³¹. Las ventas de este muy popular fármaco se cifran en 1.000 millones de dólares mensuales.

CONCLUSIONES

Aunque dedicamos mucho tiempo y esfuerzo al estudio de la expansión de la detección sistemática neonatal, creo que nos encontramos en el principio de un período de expansión aún mayor. No se ha estudiado sistemáticamente la detección sistemática neonatal de las enfermedades infecciosas, que sería factible y útil. El informe del ACMG/HRSA no examina los agentes infecciosos.

Algunas alteraciones no encajan en nuestros programas tradicionales de detección sistemática neonatal, que utiliza manchas de sangre seca; probablemente necesitarán la ampliación de nuestros programas de detección sistemática neonatal para utilizar cada vez programas *in situ* de detección sistemática de alteraciones tratables e importantes. Un grupo de estas alteraciones ya está incluido en la mayoría de los programas estatales, el estudio de la audición neonatal. Una serie de situaciones necesitará probablemente la detección sistemática neonatal en la unidad neonatal, de forma similar a lo que sucede actualmente con las dificultades auditivas. Un importante problema pediátrico actual estriba en las graves com-

plicaciones de la hiperbilirrubinemia. Se intenta identificar a los neonatos en riesgo de hiperbilirrubinemia significativa que bien pudieran necesitar de determinaciones rutinarias de bilirrubina en la unidad neonatal³². Sin embargo, persiste el tema del desarrollo de pruebas para todos los neonatos que identifiquen con fiabilidad y eviten los graves problemas relacionados con la toxicidad bilirrubínica. Cada vez es mayor la evidencia científica del posible valor del estudio sistemático rutinario de todos los lactantes con técnicas como la oximetría del pulso para detectar la cardiopatía congénita grave, potencialmente fatal. Y, como ha sucedido con frecuencia en la detección sistemática neonatal, los ejemplos familiares específicos son llamativos y señalan la importancia de considerar estas situaciones³³.

Algunas alteraciones importantes, como la enfermedad de Wilson, no pueden ser detectadas con fiabilidad (con las técnicas actuales) en las manchas de sangre neonatal seca, pero que tienen tratamiento eficaz y, posiblemente, salvador de la vida. Más adelantada la infancia se puede realizar una detección sistemática eficaz, pero que necesita recordar la cronología de determinadas pruebas de detección sistemática. De forma que no sólo existen alteraciones que deben considerarse en el período neonatal, sino también temas relacionados con posibles cambios en la naturaleza y la organización de alguno de nuestros programas de detección sistemática neonatal.

Muchas familias creen firmemente que se hubieran beneficiado mucho de conocer, en la primera infancia, la naturaleza del problema de su hijo, aunque no tuviera un tratamiento específico. En situaciones como el síndrome de X frágil, el inicio temprano de programas de intervención especial bien podría resultar sumamente útil a la larga; se están realizando estudios para comprobar esta hipótesis. Las familias creen que, incluso en ausencia de este beneficio específico, habrían evitado la odisea diagnóstica que puede durar varios años, además de ser muy cara y de consumir mucho tiempo. Todas ellas sabían que su hijo tenía algo que no era normal. La evolución tecnológica permitirá la adición de ensayos al cuadro de la detección sistemática por un escaso coste adicional. Sin embargo, no se realizará si esta información temprana no proporciona un beneficio específico para el niño o la familia.

Creo que es muy probable que nos encontremos al principio de la expansión de la detección sistemática neonatal, con muchas nuevas pruebas útiles y posiblemente salvadoras de la vida de nuestros lactantes.

R. RODNEY HOWELL, MD

Professor of Pediatrics. Leonard M. Miller School of Medicine.
University of Miami. Miami, Florida, Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services (1998) [consultado 7/3/2006]. Disponible en: <http://www1.umn.edu/humanrts/instree/guidelineproposal.html>
- Carlson MD. Recent advances in newborn screening for neuro-metabolic disorders. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:133-8.
- Hsia DYY, Know EW, Quinn KV, Paine RS. A one-year controlled study of the effect of low-phenylalanine diet on phenylketonuria. *Pediatrics*. 1958;21:178-202.
- Dodge PR, Mancall EL, Crawford JD, Knapp J, Paine RS. Hypoglycemia complicating treatment of phenylketonuria with a phenylalanine-deficient diet. *N Engl J Med*. 1959;260:1104-11.
- Kolata G. Panel to advise treating babies for 29 diseases. *New York Times* 2005 February 21:A1.
- Bessman SP. Legislation and advances in medical knowledge: acceleration or inhibition? *J Pediatr*. 1966;69:334-8.
- Atkins D, Siegel J, Slutsky J. Making policy when the evidence is in dispute. *Health Aff (Millwood)*. 2005;24:102-13.
- National Institutes of Health. Phenylketonuria: Screening and management [consultado 7/3/2006]. Disponible en: <http://consensus.nih.gov/2000/2000phenylketonuria113html.htm>
- Hardelid P, Dezateux C. Neonatal screening for inborn errors of metabolism. *Lancet*. 2005;365:2176.
- Toublanc JE, Rives S, Boileau P. Scholarly and occupational outcomes of the first patients screened in France for congenital hypothyroidism [en francés]. *Bull Acad Natl Med*. 2005;189:87-95; discusión 95-8.
- Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46:481-4.
- National Newborn Screening and Genetics Resource Center [consultado 7/3/2006]. Disponible en: <http://genes-r-us.uthscsa.edu>
- Maternal and Child Health Bureau. Newborn screening: toward a uniform screening [consultado 7/3/2006]. Disponible en: www.mchb.hrsa.gov/programs/genetics/committee
- Black H. Newborn screening report sparks debate in USA. *Lancet*. 2005;365:1453-4.
- Botkin JR, Clayton EW, Fost NC, et al. Newborn screening technology: proceed with caution [comentario]. *Pediatrics*. 2006;117:1793-9.
- Derks T, Reijngoud DJ, Smit P. MCAD deficiency: a population-wide clinical and epidemiological study. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(suppl 1):11.
- Wilcken B, Pleffer C, Rocca A, et al. Medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (MCAD): outcome following detection by newborn screening – preliminary report. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(suppl 1):100.
- Bolhuis PA, Page-Christinens GC. The advisory report "Neonatal Screening" from the Health Council of the Netherlands [en holandés]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005;149:2857-60.
- National Newborn Screening and Genetics Resource Center. US map with regional genetics newborn screening collaborative links [consultado 7/3/2006]. Disponible en: http://genes-r-us.uthscsa.edu/resources/genetics/StatePages/genetic_region_map.htm
- Howell RR. The high price of false positives. *Mol Genet Metab*. 2006;87:180-3.
- Rinaldo P, Tortorelli S, Hahn SH, Matern D. An objective score card for reporting performance metrics of newborn screening by MS/MS [resumen]. Presentado en: Association of Public Health Laboratories meeting; October 24-27, 2005; Portland, OR.
- Allard P, Grenier A, Korson MS, Zytkevich TH. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia by tandem mass spectrometry: analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots. *Clin Biochem*. 2004;37:1010-5.
- Medline Plus. Newborn screening [consultado 7/3/2006]. Disponible en: www.nlm.nih.gov/medlineplus/newbornscreening.html
- American College of Medical Genetics [consultado 7/3/2006]. Disponible en: www.acmg.net
- Buckley RH. Advances in the understanding and treatment of human severe combined immunodeficiency. *Immunol Res*. 2000;22:237-51.
- Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med*. 2005;352:2069-81.
- Kishnani P, Byrne B, Nicolino M, et al. Enzyme replacement therapy (ERT) with recombinant human acid alpha glucosidase (RHGA) in infantile onset Pompe disease. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(suppl 1):195.
- Department of Health and Human Services. Novel technologies in newborn screening [consultado 7/3/2006]. Disponible en: www.fbo.gov/spg/HHS/NIH/NICHD/NICHD%2D2006%2D01/listing.html

29. National Institutes of Health, Office of Extramural Research. Funding opportunities & notices search results: innovative therapies and clinical studies for screenable disorders. Disponible en: http://grants.nih.gov/grants/guide/search_results.htm?scope_parfa&year_active&text_curr_Innovative_Therapies_and_Clinical_Studies_for_Screenable_Disorders&Search.x_0&Search.y_0
30. Bailey DB Jr, Skinner D, Warren SF. Newborn screening for developmental disabilities: reframing presumptive benefit. *Am J Public Health*. 2005;95:1889-93.
31. Pfizer wins crucial patent case of its best-selling Lipitor. *Wall Street Journal*. 2005 December 17-18;A4.
32. Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child*. 2005;90:415-21.
33. Helliker K. A baby's heart: the case for screening newborns for congenital heart defects. *Wall Street Journal*. 2005 December 20;D2.