

Informe

Prevención de las metabopatías neonatales en Castilla y León

A. BLANCO QUIRÓS, I. FERNÁNDEZ, J.J. TELLERÍA, A. SANZ

Area de Pediatría. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid.

PROGRAMAS MASIVOS DE PREVENCIÓN NEONATAL

Hacia el año 1960 se comprobó que el precoz tratamiento dietético de la fenilcetonuria evitaba el daño neurológico y entonces comenzó la búsqueda de sistemas bioquímicos para identificar a los enfermos antes de que aparecieran síntomas clínicos irreversibles. Los programas masivos de prevención neonatal se basan en unos determinados criterios sobre los que existe un reconocido acuerdo y, según Hall las condiciones que deben cumplir para su instauración son los siguientes:

- La enfermedad debe ser un problema sanitario importante.
- Debe disponerse de tratamiento efectivo.
- Existirán facilidades para el diagnóstico y el tratamiento.
- La enfermedad tendrá un tiempo de latencia suficientemente prolongado.
- Se dispondrá de un test diagnóstico adecuado.
- La historia natural de la enfermedad será bien conocida.
- Habrá un acuerdo generalizado sobre la definición de la enfermedad.
- El tratamiento precoz podrá mejorar la evolución natural.
- El coste económico de la detección masiva será razonable.
- Se prevé que seguirán apareciendo nuevos casos.

El objetivo de los programas es conseguir que el tratamiento de los recién nacidos afectados se pueda empezar lo más precozmente posible y siempre antes del día 21 de vida. El

Grupo Español de Hiperfenilalaninemias recomendó en 1992 hacer una única extracción para fenilalanina e hipotiroidismo, entre los días 3-5 de vida. Siempre debe ser realizada después de un mínimo de 2 días recibiendo alimentación proteica. La extracción precoz tiene el riesgo de resultado falso negativo, que es muy alto cuando se hace en las primeras 24 horas de vida. En los recién nacidos alimentados por vía parenteral o tratados con exanguinotransfusión se puede retrasar la toma, pero nunca más allá de los 8 días de vida. Cuando por algún motivo la toma de sangre se haya realizado en un momento muy precoz, o en ayunas, se recomienda que sea repetida antes del día 21. Los laboratorios deberán tener unos criterios muy claros sobre los casos "positivos", "negativos" y "dudosos" siendo siempre necesario repetir estos últimos.

Ventajas económicas de los programas

Aunque los estudios tienen diferentes condicionantes en cada país, las ventajas económicas de estos programas son patentes. En la región de Quebec se concluyó que el programa de prevención de la fenilcetonuria y del hipotiroidismo había ahorrado desde 1981 a 1985 un total de 12,6 millones de dólares considerando lo que hubiera costado ingresar y tratar durante ese periodo a los casos detectados.

Seguimiento de los casos detectados

El tratamiento y seguimiento de los fenilcetonúricos es muy especializado y se debe realizar en centros suprarregionales. Pueden situarse en el mismo Centro de Detección, o al menos en una unidad bien conectada con él. También debe estar íntimamente relacionado con un gran servicio de

Correspondencia: A. Blanco Quirós. Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría. Avda. Ramón y Cajal, 5. 47005 Valladolid

Pediatría y con especialistas de adultos. Se precisará el fácil acceso a unidades como Psicología Infantil, Neurorradiología, Neurofisiología, Genética Molecular, Consejo Genético y Diagnóstico Prenatal.

Es cierto que los tratamientos actuales obtienen buenos resultados e impiden las grandes oligofrenias, sin embargo, en algunos pacientes todavía hay diferencias con los niños controles, lo que quiere decir que es preciso seguir intentando mejorar el seguimiento de los niños fenilcetonúricos. Cabe esperar que en el futuro se consiga la corrección genética, de momento se puede hacer consejo genético y detección de portadores en familias con algún caso de enfermedad.

El control y seguimiento de los casos diagnosticados de hipotiroidismo, en principio, es más fácil y habitualmente se controlan en los mismos hospitales en los que nacieron los niños. La Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica y la sección correspondiente de la Academia Americana de Pediatría, recomendaron pautas para tratar a los hipotiroides congénitos. Los resultados conseguidos desde hace años son aparentemente buenos, sin embargo, en los últimos tiempos se han publicado reiteradas llamadas de atención, indicando que el desarrollo psicointelectual de los hipotiroides, aunque en límites normales, todavía no es totalmente equiparable a los obtenidos en los controles sanos. Por ello se insiste en hacer un tratamiento correcto y especialmente en comenzar lo antes posible, incluso antes de los 21 días que previamente se señalaban como un plazo de seguridad.

Enfermedades cubiertas por los programas

Todos los grupos nacionales e internacionales de prevención metabólica neonatal incluyen en sus programas la detección de la fenilcetonuria y del hipotiroidismo. Además de estas dos enfermedades, algunos grupos incluyen también el estudio de otras anomalías. Se basan en valoraciones de tipo coste/beneficio y en el empleo de técnicas bioquímicas que permiten simultáneamente la detección de varias aminoacidopatías. En España se hace la detección de hiperplasia adrenal congénita en Baleares, País Vasco y Madrid; la cistinuria y tirosinemia en Extremadura, Galicia y Murcia; la enfermedad de jarabe de arce en Murcia y Aragón (datos de 1992).

Según un artículo publicado el año 1996 en *Pediatrics* por el Comité de Genética de la Academia Americana de Pediatría, en Estados Unidos los 53 Estados hacen el cribaje neonatal de hipotiroidismo y fenilcetonuria; 46/53 de la galac-

TABLA I. CASOS DETECTADOS EN LOS EE.UU. MEDIANTE LOS PROGRAMAS DE PREVENCIÓN NEONATAL

- Fenilcetonuria	1/10.000 a 1/25.000 RN
- Hipotiroidismo	1/3.600 a 1/5.000 RN
- Hiperplasia adrenal congénita (def. 21 OH)	1/12.000 a 1/20.000 RN
- Deficiencia de biotina	1/76.000 a 1/120.000 RN
- Enf. de orina con olor a jarabe de arce	1/250.000 a 1/400.000 RN
- Galactosemia	1/60.000 a 1/80.000 RN
- Tirosinemia (tipo I)	< 1/200.000 RN
- Tirosinemia (neonatal)	1/250 prematuros

tosemia; 45/53 de hemoglobinopatías; 25/53 de la enfermedad de jarabe de arce; 21/53 de la deficiencia de biotina; 11/53 de la hiperplasia adrenal; 7/53 de la tirosinemia y 4/53 de la fibrosis quística. La incidencia de casos detectados mediante los programas de prevención neonatal en los EEUU de las diferentes enfermedades aparece en la tabla I.

Es interesante resaltar algunas peculiaridades respecto a las enfermedades que son motivo de screening sistemático. Así, respecto a la deficiencia de biotina parece que, en algunos casos, el tratamiento postsintomático resultó tan eficaz como el presintomático. Por el contrario, en la enfermedad de jarabe de arce, al momento de la detección algunos enfermos ya presentan lesiones irreversibles. La detección neonatal de fibrosis quística por el método de la tripsina inmunoreactiva ofrece resultados falsamente negativos en el 5%, pero en los niños con íleo meconial subió hasta el 11%, además, supone un diagnóstico precoz pero no es probable que permita el diagnóstico de casos que hubieran pasado largamente desapercibidos. En la galactosemia, la rapidez de aparición de los síntomas obliga a hacer una detección muy precoz. La tirosinemia clásica (tipo I o tirosinosis) es rara, pero la forma neonatal, mucho más leve, es más frecuente, especialmente en niños con < 2.500 g de peso al nacimiento.

FENILCETONURIA

Se denomina fenilcetonuria a una elevación persistente de la fenilalanina en sangre (>240 $\mu\text{mol/l}$) que secundariamente se acompaña de una deficiencia de tirosina y de una elevada excreción urinaria de fenilcetonas. La anomalía está generalmente provocada por una deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa (PAH) heredada de forma recesiva

autosómica, además hay algunos casos provocados por alteración de la dihidropteridina reductasa (DHPR), por la tetrahydrobiopterina (BH4) o por la dihydrobiopterina (BH2). La frecuencia de la fenilcetonuria tiene amplias variaciones raciales. En Europa oscila alrededor de 1/12.000, teniendo una frecuencia más alta de la media en Irlanda (1/4.500), mientras que en Japón es rara (1/100.000) y está prácticamente ausente en judíos y negros.

Históricamente se utilizó para la detección el método de Guthrie, basado en el crecimiento bacteriano en placa de Petri, también se emplearon sistemas de cromatografía en capa fina y en papel. Actualmente muchos laboratorios están sustituyendo estos métodos semicuantitativos por la determinación por fluorimetría, que es más exacta. El Grupo Español de Hiperfenilalaninemia recomendó bajar el punto de corte de los casos positivos, dejándolo en $>120\mu\text{mol/l}$ (2 mg/ml).

Los enfermos no adecuadamente tratados sufren importantes retrasos mentales (CI < 50), convulsiones, eczema e hipopigmentación cutánea. Por el contrario la gran mayoría de los que reciben pronto la correspondiente dieta tienen un desarrollo neurointelectual dentro de los límites normales. Sin embargo, a pesar del tratamiento correcto, se están detectando niños con ciertas anomalías del lenguaje y de la conducta, comparado a grupos controles. Además, algunos pacientes, ya adultos, muestran alteraciones degenerativas, espasticidad y defectos subcorticales en la resonancia magnética.

Las mujeres fenilcetonúricas embarazadas y sin dieta tienen hijos con retraso mental, microcefalia, bajo peso para la edad de gestación y anomalías congénitas. Es necesario que hagan una dieta baja en fenilalanina durante el embarazo e incluso en el periodo preconcepcional.

En resumen, con el actual tratamiento dietético se evitan la mayor parte de los graves deficiencias neurológicas, pero no todas, por lo que la fenilcetonuria y su tratamiento sigue siendo motivo de estudio y preocupación para mejorar los resultados todavía más.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Se trata de una anomalía genética causante de una deficiencia enzimática que impide la síntesis normal de hormona tiroidea. Aunque el resultado es una endocrinopatía, el mecanismo y la detección es muy similar al de los errores

congénitos del metabolismo. El hipotiroidismo congénito, sin adecuado tratamiento, es una de las causas más frecuentes de retraso mental profundo. En EE.UU. se detectó 1 caso por cada 4.000 determinaciones, incidencia muy parecida a la hallada en Castilla y León. Los enfermos además del retraso mental presentan hipocrecimiento y alteraciones esqueléticas que proporcionan al enfermo un fenotipo muy peculiar. El feto hipotiroideo se encuentra protegido a consecuencia del paso parcial de hormonas tiroideas maternas a través de la placenta. La mayoría de los niños hipotiroideos tienen un aspecto normal en el momento del nacimiento.

Los primeros ensayos de detección neonatal del hipotiroidismo se hicieron en Quebec en el año 1974, desde entonces su práctica se extendió a todos los países desarrollados y en la actualidad se calcula que anualmente se estudian en Norteamérica 5 millones de recién nacidos, detectándose unos 1.400 casos de hipotiroidismo. Probablemente unas cifras semejantes son aplicables a Europa.

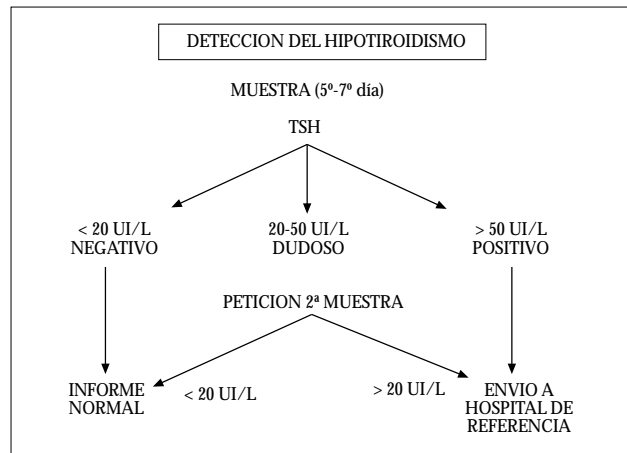
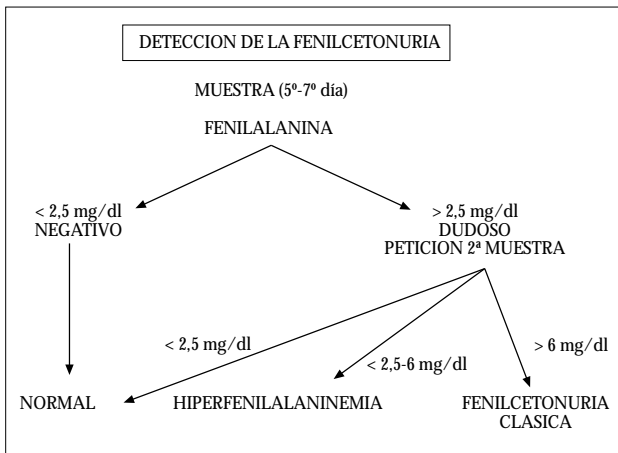
La mayoría de los programas se basan en la determinación de TSH, seguida de cuantificación de T4 en aquellos casos que presenten niveles elevados de TSH. Se están desarrollando técnicas específicas para los programas de detección neonatal que miden simultáneamente TSH y T4. Habitualmente se consideran positivos los niveles $> 50\mu\text{U/ml}$, pero se mandan repetir todas las que superen los 10-20 $\mu\text{U/ml}$. Las tomas muy precoces de sangre (24-48 h.) pueden proporcionar niveles falsamente elevados de TSH, por lo que la actual política de alta rápida de los neonatos normales está interfiriendo con la detección neonatal precoz del hipotiroidismo.

En algunos lugares de EE.UU., que suman un 10% de la población, la detección del hipotiroidismo tiene programada dos tomas de sangre, una antes del 5º día de vida y otra durante la primera consulta de salud, entre las semanas 2 y 6. Este sistema que duplica los costes ha proporcionado el diagnóstico suplementario, en la segunda toma, de 1 caso por 30.000 niños.

PROGRAMA DE PREVENCIÓN NEONATAL EN CASTILLA Y LEÓN

Organización

El programa de detección de las Metabopatías Neonatales correspondiente al ámbito de Castilla y León se está



Figuras 1 y 2. Sistemática diagnóstica seguida en 1966 para la detección de la fenilcetonuria y del hipotiroidismo neonatal. En los últimos meses la tendencia se dirigió hacia un descenso de los niveles de corte para ambas anomalías.

realizando en el Laboratorio de Pediatría de la Facultad de Medicina de Valladolid desde enero de 1990, a través de un convenio firmado por la Universidad y la Consejería de Castilla y León. El Programa está coordinado por el prof. Alfredo Blanco Quirós, Catedrático de Pediatría, y el trabajo fue desempeñado en 1996 por los médicos Isabel Fernández, Juan J. Tellería Orriols y Alberto Sanz Cantalapiedra, ayudados por dos secretarías. Los tres médicos simultanean el estudio de las Metabolopatías con los estudios de genética correspondientes a otro convenio firmado con la Junta.

Las muestras de papel de filtro impregnado en sangre se reciben por correo y las anomalías estudiadas son la fenilcetonuria y el hipotiroidismo. Los resultados, positivos y negativos, se remiten a todas las familias en carta personalizada y también se atienden telefónicamente las preguntas y sugerencias en horario de mañana (tfn 983-423189). La sistemática seguida para la fenilcetonuria y el hipotiroidismo es la que se resume en las figuras 1 y 2 respectivamente, si bien, en la tendencia en los últimos meses ha sido en la línea de bajar los puntos de corte de los casos dudosos y de esta forma se están repitiendo un mayor número de pruebas.

Cambios y novedades realizados durante 1996

El programa fue sufriendo algunos cambios y retoques. En el último año se hicieron dos ligeras modificaciones en 1996. En primer lugar, se cambió la hoja de instrucciones

que se entrega a la familia, recomendando que la toma de sangre se adelantara, entre el 5^o-7^o día, en lugar de entre el 5^o-10^o día como figuraba anteriormente. Por otra parte, el formato del papel secante se cambió añadiendo un tercer círculo.

La sangre del tercer círculo se manda de forma anónima a la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA, dependiente del Instituto Carlos III, para el diagnóstico de infección por VIH. Se trata de un estudio que incluye a varias Comunidades Autónomas (al menos, Galicia, Murcia, Melilla, Castilla la Mancha, Castilla y León, Canarias y Baleares). Los objetivos que plantea el Plan Nacional del SIDA con el presente estudio son: 1. Determinar la tasa de prevalencia de anticuerpos en los RN; 2. Determinar la distribución geográfica de las tasas; 3. Calcular el denominador para el cálculo de la tasa de transmisión materno-fetal; 4. Establecer una base para llevar a cabo la monitorización de la evolución de la prevalencia a lo largo del tiempo. Los recién nacidos en los que se detectaron anticuerpos positivos figuran en la tabla II, desglosados por provincias.

Resultados

A lo largo del año 1996 se estudiaron 16.821 recién nacidos, siendo las provincias de las que procedía el mayor número, Valladolid (3.726), León (3.104) y Salamanca (2.440). El número total de determinaciones, que venía descendiendo desde hace muchos años, parece haberse ya estancado y la disminución fue mínima (Tablas III y IV). Si en el año 1995

TABLA II. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE SEROPREVALENCIA AL VIH EN RECIÉN NACIDOS DURANTE EL AÑO 1996

Castilla y León	n	Positivos	Prevalencia/1.000	IC 95%
- Avila	1.127	2	1,775	0,308-7,132
- Burgos	2.466	5	2,028	0,747-5,02
- León	3.053	2	0,655	0,113-2,638
- Palencia	1.253	2	1,596	0,276-6,416
- Salamanca	2.394	2	0,835	0,145-3,363
- Segovia	1.120	1	0,893	0,047-5,779
- Soria	27			
- Valladolid	3.680	2	0,543	0,094-2,189
- Zamora	1.188			
Invalidadas	(368)			
Total	16.308	16	0,981	0,581-1,631

Datos del Plan Nacional del SIDA, obtenidos anónimamente de la mancha de sangre neonatal.

Zamora y Avila habían aumentando el número de casos, en el año 1996 aumentaron las cifras de Burgos, Palencia y Valladolid. Estos datos parecen indicar un repunte en los índices de natalidad de Castilla y León. Como se puede ver en la figura 3, León y Salamanca parecen ser las dos únicas provincias en las que el índice de natalidad continúa bajando imparablemente, ya que los porcentajes de cobertura del Programa de Prevención de Metabopatías son superiores al 96% y se repiten anualmente en cada provincia.

TABLA III. NÚMERO DE PRUEBAS REALIZADAS EN CASTILLA Y LEÓN (1996)

	Enero	Febr.	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Sept.	Oct.	Nov.	Dic.	Total
Avila	94	78	83	99	107	105	111	98	88	108	93	108	1.172
Burgos	211	217	219	237	218	197	208	173	211	186	188	204	2.469
León	257	235	274	257	270	258	278	218	272	280	236	269	3.104
Palencia	107	96	106	96	114	110	117	99	98	120	108	100	1.271
Salamanca	191	174	222	201	230	187	224	206	173	214	224	194	2.440
Segovia	83	88	100	102	104	111	94	108	102	82	106	104	1.184
Soria	3	*	2	2	3	2	3	2		1	6	3	27
Valladolid	310	272	317	327	374	331	328	317	305	295	278	272	3.726
Zamora	106	86	123	97	117	121	102	110	101	112	99	109	1.283
Otros*	14	9	11	12	17	6	13	26	11	8	5	13	145
Total	1.376	1.255	1.457	1.430	1.554	1.428	1.478	1.357	1.361	1.406	1.343	1.376	16.821

Teniendo en cuenta los altos niveles detectados, se informaron como posibles casos positivos, 41 niños para hipotiroidismo y 30 para fenilcetonuria. Sin embargo, los posteriores controles realizados en suero únicamente confirmaron 10 casos de hipotiroidismo que procedían de los Hospitales H. Clínico, Cruz Roja y Río Hortega (Valladolid), H. Pr. Sofía (León), H. Río Carrión (Palencia), H. Clínico y H. V. de la Vega y H. Clínico (Salamanca), H. General (Segovia), H. Virgen de la Concha y Sta. Teresa (Zamora). Por otra parte, hubo 3 casos de hiperfenilalaninemia en los hospitales Clínico (Salamanca) y H. Río Hortega (Valladolid), pero en 1996 no se confirmó ningún caso de fenilcetonuria clásica.

La incidencia total acumulada de casos, desde que se inició el Plan de Prevención de las Metabopatías Neonatales en 1990, para un total de 122.322 niños, es de 5 enfermos de fenilcetonuria (1/24.465 RN) y de 37 casos de hipotiroidismo (1/3.305 RN). (Fig. 4)

Control de calidad

Existe un sistema de control de calidad dirigido por la Sociedad Española de Química Clínica y en el que están inscritos todos los laboratorios españoles de Prevención de las Metabopatías. Se reciben varias muestras anuales con diferentes niveles, desconocidos, de fenilalanina y TSH, se remiten los resultados obtenidos y varias semanas La Sociedad comunica los resultados que tuvo el laboratorio de Valladolid en relación a la muestra y al resto de laboratorios. Nos

TABLA IV. DETERMINACIONES REALIZADAS EN CADA CENTRO HOSPITALARIO (1996)

		Enero	Febr.	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Sept.	Oct.	Nov.	Dic.	Total
Avila	Cl. Sonsoles	85	65	71	87	96	94	101	85	76	98	76	93	1.027
	Cl. Sta. Teresa	9	7	8	8	11	11	9	15	8	7	10	6	109
Burgos	H. G. Yague	147	153	161	155	145	128	127	119	123	121	118	142	1.639
	H. Militar	9	3	12	3	4	5	2	4	4	4	4	3	61
	H. Santos Reyes	13	10	12	19	25	24	28	18	31	22	18	27	247
	H. Santiago Apóstol	22	31	18	26	24	23	20	22	21	17	16	17	257
	H. Cruz Roja	17	18	14	24	17	11	20	13	21	16	21	15	207
León	H. Pr. Sofía	149	127	150	146	154	145	162	124	144	164	122	146	1.733
	H. S. Francisco	27	25	23	21	28	28	28	19	34	26	22	27	308
	H. del Bierzo	82	73	89	79	74	83	78	68	82	76	83	86	953
Palencia	H. Río Carrión	89	81	83	88	85	82	88	83	83	102	89	81	1.034
	H. S. Telmo	2	3	3	2	5	2	4	4	1		4	1	31
	H. V. de la Salud	9	7	10	5	14	16	8	9	7	8	7	5	105
Salamanca	H. Clínico	90	95	117	92	127	101	112	110	83	119	123	99	1.268
	H. V. de la Vega	80	47	68	73	76	65	71	64	62	67	70	56	799
	H. Sta. Trinidad	15	21	21	29	31	16	29	37	27	20	25	30	301
Valladolid	H. Clínico	97	86	101	86	118	112	92	83	91	85	91	77	1.119
	H. Río Hortega	91	97	118	116	143	110	131	133	113	117	103	103	1.375
	H. V. de la Salud	13	17	17	8	16	18	20	10	16	18	12	16	181
	H. Cruz Roja	38	26	20	44	31	33	39	35	35	34	28	32	395
	H. Sagr. Corazón	21	17	21	25	22	9	15	16	13	12	16	7	194
Segovia	H. Medina del C.	35	22	25	33	29	33	28	31	20	22	22	24	324
	H. General	69	65	77	88	79	87	69	90	77	70	81	86	938
	H. Misericordia	9	15	14	11	14	13	10	9	14	8	19	13	149
Soria	H. Sala Pablo	3		2	1	3	2	3	1		1	6	2	24
Zamora	H. V. de la Concha	89	72	105	83	99	98	96	100	89	100	82	93	1.106
	Otros*	65	69	95	78	82	79	88	54	86	70	59	89	914
Total		1.376	1.255	1.457	1.430	1.554	1.428	1.478	1.357	1.361	1.406	1.343	1.376	16.821

*Otros incluye las fichas en las que no se consigna lugar de nacimiento

venimos situando en la media, o media alta, del grupo. El sistema también incluye otros aspectos sobre la sistemática y los criterios para solicitar repetición de la determinación. Durante varios años también se participó en un sistema similar de control de calidad que radica en Lille (Francia) y que incluye 106 laboratorios similares de 14 países.

Retraso en la información

Un programa informático nos permite conocer el tiempo que tarda hacerse la toma de la muestra al niño, luego el

que transcurre hasta que llega por correo al laboratorio y finalmente el del día en que se informa el resultado. Durante 1996 los tiempos medios fueron los siguientes:

- Toma de la muestra: 7,19 días de vida
- Llegada al laboratorio: 12,26 días de vida
- Salida del informe escrito: 18,33 días de vida

En 1996 se acertó bastante la fecha media del envío del informe, pero casi no se modificaron las fechas medias de la toma de la muestra y de la llegada al laboratorio, a pesar de que se modificó la recomendación de toma de mues-

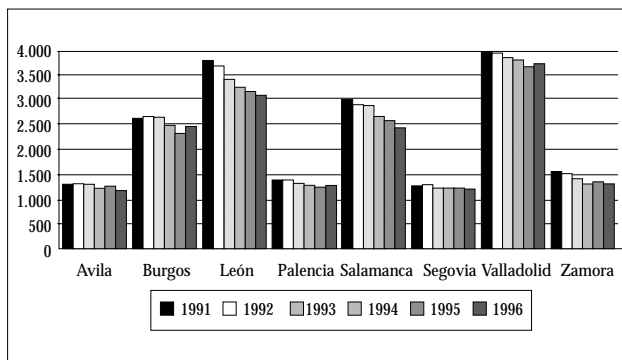


Figura 3. Determinaciones de cribaje neonatal de metabopatías realizados en Castilla y León de 1991 a 1996. Muy probablemente se trate de niveles paralelos a los índices de natalidad. En los dos últimos años hubo un ligero rebrote, salvo en Salamanca y en León.

tra en el sentido de hacerla antes del 7º día (Fig. 5). Queremos recordar que en los casos positivos o dudosos se llama por teléfono a la familia, por consiguiente el tiempo de envío del informe se refiere exclusivamente a los casos normales.

El 10,2% de las muestras llega en estos momentos después de los 15 días de vida y ello es debido en parte al correo, pero también, al retraso en pinchar a los niños, puesto que en 1996 el 7,9% de los niños se pincharon después del 10º día de vida y el 0,8% después del día 21º.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Hoffmann GF. Selective screening for inborn errors of metabolism: past, present and future. *Eur J Pediatr* 1994; **153** (supl.1):S2-S8
- Duran M, Dorland L, Wadman SK, Berger R. Group for selective screening of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr* 1994; **153** (supl.1):S27-S32
- Duran M, Dorland L, de Bree PK, Berger R. Selective screening for aminoacid disorders. *Eur J Pediatr* 1994; **153** (supl.1): S33-S37
- Committee on Genetics of American Academy of Pediatrics. Newborn Screening fact sheets. *Pediatrics* 1996; **98**:473-501
- Hall DMB, Michel JM. Screening in infancy. *Arch Dis Child* 1995; **72**:93-96
- Clayton EW. Aspectos de los programas estatales de screening neonatal. *Pediatrics* (ed esp) 1992; **34**:175-180
- Pérez González JM, Samper MP, Ventura MP, Gallego JA. Valoración de los tests screening neonatales. XXIII Reunión de la AEP. *An Esp Pediatr* 1991; pp 40-42

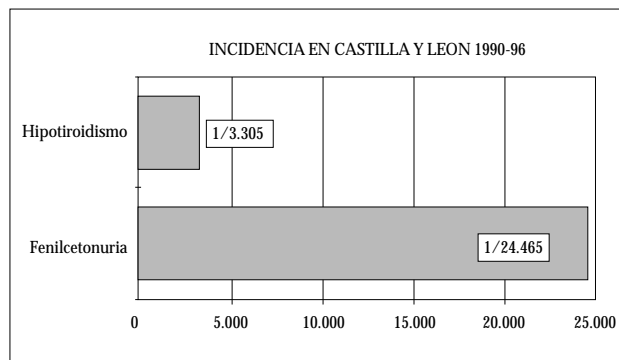


Figura 4. Desde junio de 1990 a diciembre de 1996 se detectaron en Castilla y León 37 casos de hipotiroidismo y 5 de fenilcetonuria.

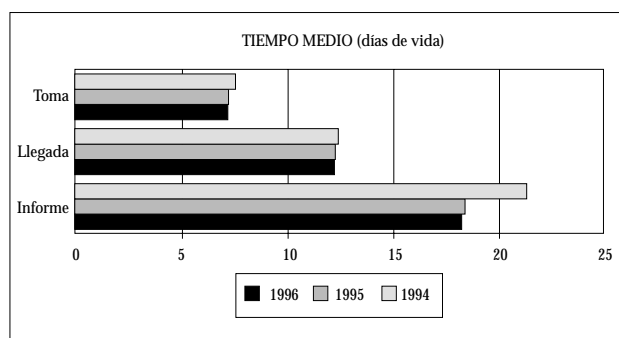


Figura 5. El tiempo medio de la toma de sangre y de la llegada de la muestra apenas descendió desde 1994 a 1996. Actualmente los informes escritos de los casos negativos salen hacia el día 16 de vida. Los casos positivos son llamados por teléfono.

- Alonso Fernández JR. Neonatal screening in the context of early discharge in Spain. *Screening* 1996; **4**:251-253
- Moya M, Cortés E. Diagnóstico preclínico "screening" de enfermedades congénitas. En, M Cruz, Tratado de Pediatría. 7ª ed. Espaxs, Barcelona 1993, pag. 246-251

BIBLIOGRAFÍA DE FENILCETONURIA

- Wraith JE. Screening for phenylketonuria. *Current Pediatrics* 1994; **4**:1-4
- Committee on Genetics of American Academy of Pediatrics. Fenilcetonuria materna. *Pediatrics* (ed esp.) 1991; **32**:367-368
- Grupo de Trabajo de Hiperfenilalaninemias. El pediatra y la detección precoz de la hiperfenilalaninemia. *An Esp Pediatr* 1993; **38**:477
- Ris MD, Williams SE, Hunt MM, Berry HK, Leslie N. Early-treated phenylketonuria: Adult neuropsychologic outcome. *J Pediatr* 1994; **124**:388-392
- Levy HL, Goss BS, Sullivan DK, Michals-Matalon K, Dobbs JM,

- Guldberg P, Guttler F. Maternal mild hyperphenylalaninemia: Results of treated and untreated pregnancies in two sisters. *J Pediatr* 1994; **125**:467-469
6. Bickel H, Burgard P, Link R. Phenylketonuria. An international survey of management over 40 years. *Eur J Pediatr* 1996; **155** (supl.1):S1-S180
 7. Pietz J, Fatkenheuer B, Burgard P, Armbruster M, Esser G, Schmidt H. Alteraciones psiquiátricas en pacientes adultos con fenilcetonuria tratada precozmente. *Pediatrics* (ed esp.) 1997; **43**:220 (resumen)
 5. Mayayo E, Ramos M, Puga B, Ferrández A. Detección precoz del hipotiroidismo congénito. *An Esp Pediatr* 1987; **27** (supl 30):82-84.
 6. Pharoah POD, Madden MP. Audit of screening for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1992; **67**:1073-1076.
 7. Grant DB. Congenital hypothyroidism: optimal management in the light of 15 years' experience of screening. *Arch Dis Child* 1995; **72**:85-89.
 8. Ilicki A, Larsson A. Desarrollo psicomotor en niños con hipotiroidismo congénito diagnosticado por screening neonatal. *Acta Paediatr Scand* (ed esp) 1988; **5**:167-173.
 9. Kooistra L, Laane C, Vulsma T, Schellekens JMH, van der Meere JJ, Kalverboer AF. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: A long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. *J Pediatr* 1994; **124**:903-909.
 10. Bellman SC, Davies A, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Mild impairment of neuro-otological function in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1996; **74**:215-218.
 11. Rovet J, Walker W, Bliss B, Buchanan L, Ehrlich R. Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1996; **128**:776-783.
 12. Saslow JG, Post EM, Southard CA. Cribado tiroideo de los recién nacidos dados precozmente de alta. *Pediatrics* (ed esp) 1996; **42**:23-26.
 13. Ray M, Muir TM, Murray GD, Kennedy R, Girdwood RWA, Donaldson MDC. Audit of screening programme for congenital hypothyroidism in Scotland 1979-93. *Arch Dis Child* 1997; **76**:411-415.

BIBLIOGRAFÍA DE HIPOTIROIDISMO

1. Farriaux JP. El despistaje neonatal de la fenilcetonuria y del hipotiroidismo. Realidades y perspectivas. XVII Congreso Nacional de la AEP. *An Esp Pediatr* 1988; pp 272-279.
2. AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics. American Thyroid Association. Committee on Public Health. American Academy of Pediatrics. Screening neonatal del hipotiroidismo congénito: pautas recomendadas. *Pediatrics* (ed esp) 1993; **35**:346-352.
3. Grupo de Trabajo de Tiroides. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la AEP. Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito. *An Esp Pediatr* 1995; **43**:53-58.
4. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med* 1996; **334**:821-827.