

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 6 de octubre de 2020
Aceptado: 29 de octubre de 2020
Publicado: 26 de enero de 2021

LA ORGANIZACIÓN DEL CRIBADO NEONATAL EN ITALIA: COMPARACIÓN CON EUROPA Y EL RESTO DEL MUNDO

Giancarlo la Marca (1)

(1) Laboratorio di Screening Neonatale, Biochimica Clinica e Farmacologia. AOU Meyer Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche. Università Studi Firenze. Florencia. Italia.

El autor declara que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

En Italia por ley, desde 2016, el cribado neonatal ampliado (SNE, *Screening Neonatale Esteso*) es obligatorio en todo el país para unas 40 enfermedades metabólicas hereditarias. La ley contiene indicaciones sobre: el listado de patologías, la información y consentimiento, los métodos de recolección y envío de muestras, el sistema de cribado neonatal con los elementos de su organización, el responsable de garantizar todo el proceso del cribado, desde la prueba de nivel I hasta hacerse cargo del recién nacido positivo confirmado, los procedimientos de comunicación y llamada para la confirmación diagnóstica y el manejo del paciente, las iniciativas de capacitación e información, así como los criterios de distribución del presupuesto.

El cribado neonatal ampliado ha introducido nuevas cuestiones en el diagnóstico, la elección de los niveles de decisión y los paneles de enfermedades metabólicas que se deben cribar. De particular relevancia para una fuerte reducción de falsos positivos, fue la introducción de pruebas de segundo nivel para algunas enfermedades como leucinosia, acidemia isovalérica o aciduria metilmalónica, por ejemplo. En cuanto a las enfermedades a cribar, la situación italiana difiere mucho de lo que ocurre en Europa, donde en la mayoría de los estados miembros no existe una ley que regule este servicio pediátrico preventivo; el cribado casi siempre se realiza de forma voluntaria (con la obtención del consentimiento informado por escrito de ambos padres) y se aplica sobre la base de recomendaciones o directrices de salud. En el mundo, el panel más completo es el estadounidense (RUSP, *Recommended Uniform Screening Panel*) que actualmente contiene 62 patologías, 35 de las cuales se definen como panel principal y 27 como panel secundario. Como su nombre indica, es un panel que la Administración de Recursos y Servicios de Salud de EE.UU. (*US Health Resources and Services Administration* –HRSA–) recomienda que sea aplicado en todos los estados y que incluye nuevos cribados en algunas áreas, como la enfermedad de Pompe y la enfermedad de Hurler-Scheie (MPS-I) o la deficiencia de creatina. En conclusión, el cribado neonatal ampliado representa una auténtica revolución en el campo metabólico ofreciendo al recién nacido un diagnóstico precoz combinado con tratamientos terapéuticos eficaces capaces de cambiar radicalmente el curso de estas graves enfermedades.

Palabras clave: Espectrometría de masas en tándem, Cribado neonatal, Enfermedades metabólicas hereditarias, Confirmación diagnóstica.

Correspondencia:
Giancarlo la Marca
Laboratorio di Screening Neonatale
Biochimica Clinica e Farmacologia
AOU Meyer Dipartimento di Scienze Biomediche,
Sperimentali e Cliniche
Università Studi Firenze
Florencia, Italia
giancarlo.lamarca@meyer.it

ABSTRACT

The Newborn Screening Program in Italy: Comparison with Europe and other Countries

In Italy, since 2016, extended neonatal screening has been mandatory throughout the country for about 40 inherited metabolic diseases. The law contains indications on: the list of pathologies, the information and consent, the methods of collecting and sending samples, the newborn screening system with the elements of its organization, appointed to guarantee the entire path of newborn screening, from the level I test to taking charge of the confirmed positive newborn, the communication and recall procedures for diagnostic confirmation and patient management, training and information initiatives, as well as the criteria for allocating the allocation.

Extended neonatal screening has introduced new issues in diagnosis, choice of decision levels, and metabolic disease panels to screen. Of particular relevance in order to a strong reduction of false positives, was the introduction of the second-tier test for some diseases such as leucinosia, isovaleric acidemia, methylmalonic aciduria. As regards the diseases to be screened, the Italian situation differs greatly from what happens in Europe where in the majority of member states there is no legislation / law governing this preventive pediatric service; screening is almost always on a voluntary basis (with the collection of written informed consent from both parents) and applied on the basis of health guidelines or recommendations. In the world, the most complete panel is the US one (RUSP, *Recommended Uniform Screening Panel*) which currently contains 62 pathologies, 35 of which are defined as core panels and 27 as secondary panels. As the name implies, it is a panel that the US Health Resources and Services Administration –HRSA– recommends that it be applied by every State and that includes new screening in some areas including Pompe disease and MPS I, creatine deficiency. In conclusion, extended neonatal screening represents a real revolution in the metabolic field offering newborns an early diagnosis combined with effective therapeutic treatments capable of radically changing the course of these serious diseases.

Key words: Mass-tandem spectrometry, Neonatal screening, Inherited metabolic diseases, Diagnostic confirmation.

Cita sugerida: la Marca G. La organización del cribado neonatal en Italia: comparación con Europa y el resto del mundo. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 26 de enero e202101007.

INTRODUCCIÓN

El cribado debe considerarse un método para excluir enfermedades o defectos que aún no se han manifestado clínicamente. Se trata, por tanto, de acciones planificadas que se encuadran en el ámbito de la prevención, tema de especial importancia en el ámbito pediátrico.

Entre las enfermedades potencialmente sujetas a cribado, las enfermedades genéticas y más concretamente las metabólicas hereditarias, representaron la tipología más adecuada para estas investigaciones en el periodo neonatal. La detección precoz, la confirmación diagnóstica rápida y el tratamiento de estas patologías hereditarias pueden cambiar significativamente su pronóstico.

Con estos principios, en la década de 1960, Robert Guthrie desarrolló una prueba de laboratorio para el diagnóstico de fenilcetonuria (PKU) en recién nacidos. La prueba, simple y económica, se basó en el principio de inhibición bacteriana: una gota de sangre impregnada sobre un papel de filtro en contacto con el medio de crecimiento y la cepa bacteriana: el crecimiento bacteriano posterior es inversamente proporcional a la cantidad de fenilalanina presente en la sangre.

En Italia, el cribado neonatal de fenilcetonuria fue introducido por ley en 1982 y los programas regionales extendieron la detección a otras enfermedades metabólicas hereditarias como galactosemia, leucinosi, deficiencia de biotinidasa. Los métodos utilizados podrían presentar: a) baja precisión y sensibilidad; b) alta frecuencia de falsos positivos y falsos negativos; c) se basaban en el principio de “un marcador - una enfermedad”, por lo que no son adecuados para ampliarlos a nuevos paneles de enfermedades para detección masiva.

Sólo con el uso de una nueva instrumentación analítica en los laboratorios, la espectrometría de masas en tándem (MS/MS), se inicia la nueva era del cribado neonatal⁽¹⁾. Esta técnica permite una alta especificidad (identifica y cuantifica moléculas en función de su masa), la identificación de varios metabolitos en un único análisis y por tanto el diagnóstico de diferentes patologías como aminoacidopatías, defectos del ciclo de la urea, acidurias orgánicas, defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos y, en teoría, muchas enfermedades en las que existe un metabolito anormal en la sangre⁽²⁾.

LA REALIDAD ITALIANA

Los primeros programas de cribado neonatal ampliado (SNE, *Screening Neonatale Esteso*) se desarrollaron en los EE.UU. En 2006, el Colegio Estadounidense de Genética Médica (*American College of Medical Genetics ACMG*), bajo los auspicios de la Oficina de Salud Materna e Infantil (*Maternal and Child Health Bureau*), publica las directrices sobre el número y el tipo de enfermedades que se deben cribar, la estandarización y optimización del propio proceso. Se consideraron 84 patologías con base a los siguientes criterios: cuadro clínico, incluyendo incidencia, edad de inicio e historia natural; existencia y características de pruebas de laboratorio adecuadas, con especial énfasis en métodos capaces de analizar varios metabolitos simultáneamente y de utilizar sangre extraída sobre papel absorbente (DBS); beneficios derivados del diagnóstico precoz y disponibilidad de pruebas diagnósticas, terapias efectivas y personal especializado para su manejo.

Hasta la fecha, este enfoque promovido directamente por la Agencia Federal representa un modelo de referencia para todos aquellos que desean utilizar paneles de cribado, tanto por la claridad del enfoque diagnóstico como

por la actualización continua de enfermedades susceptibles de cribado.

En Italia, la Ley 167/2016⁽³⁾ establece el SNE obligatorio en todo el territorio nacional. La ley contiene indicaciones sobre: el listado de patologías, el consentimiento informado, los métodos de recogida y envío de muestras, el sistema de cribado neonatal con los aspectos de su organización, regional o interregional, responsables de garantizar todo el recorrido del cribado neonatal, desde la prueba de nivel 1 hasta hacerse cargo del recién nacido positivo confirmado, los métodos de comunicación y contacto para la confirmación diagnóstica y el manejo del paciente, las acciones de formación e información, así como los criterios de distribución del presupuesto.

La introducción de la nueva legislación requiere la implementación de un sistema de seguimiento que permita recoger información de manera normalizada, construir indicadores (de proceso, de *output* y de *outcome*) y proponer normas de referencia para evaluar los resultados de la intervención. Con este fin, en el Instituto Superior de Sanidad se ha creado el Centro de Coordinación para el Cribado Neonatal (CCSN). En el último informe de ISTISAN publicado por el CCSN, gracias a la activación de acuerdos interregionales o al establecimiento de centros regionales de cribado, el SNE está activo en todas las regiones, excepto en Calabria⁽⁴⁾. En cuanto a la incidencia de las patologías individuales sometidas a cribado neonatal, son importantes los datos recientemente publicados por la Sociedad Italiana de Enfermedades Metabólicas y Cribado Neonatal (SIMMESN)⁽⁵⁾. Si bien estos datos refuerzan la importancia del SNE en nuestro país, introducen nuevas cuestiones a tener en cuenta en los procesos de diagnóstico (niveles de toma de decisiones) y en la elección de los paneles de enfermedades que deben someterse a cribado.

NIVELES DE DECISIÓN

i) **Puntos de corte:** La distribución de la concentración de algunos metabolitos en los sujetos afectados puede superponerse parcialmente a la de los sujetos sanos; dado que el objetivo del cribado es limitar los casos de falsos positivos y al mismo tiempo no tener falsos negativos, se debe establecer un punto de corte para cada metabolito analizado que satisfaga estas dos características fundamentales.

Además, deben ajustarse los puntos de corte para situaciones tales como recién nacidos prematuros/de bajo peso, con nutrición parenteral u otros tratamientos farmacológicos, a fin de limitar el número de falsos positivos.

La especificidad y sensibilidad siempre se han considerado los parámetros ideales para evaluar el rendimiento de una prueba. En particular, se prefiere la ausencia de falsos negativos, es decir, una sensibilidad del 100%, en detrimento de un mayor número de falsos positivos. Sin embargo, una especificidad del 99,76% en una población anual de 4,1 millones como la de Estados Unidos determina hipotéticamente un número insostenible de falsos positivos⁽⁶⁾. Otros parámetros parecen más apropiados para determinar la validez de un programa de detección neonatal, como la tasa de detección (*detection rate*, DR), el valor predictivo positivo (*positive predictive value*, PPV) y la tasa de falsos positivos (*false positive rate*, FPR). Otra herramienta importante a este respecto es la determinación de los llamados rangos de enfermedad, es decir, los valores de los analitos de interés en los casos con patología confirmada^(7,8).

ii) **Pruebas de segundo nivel:** Las pruebas de segundo nivel (*second tier test*, STT) han demostrado ser eficaces para reducir el número de falsos positivos, que es uno de los objetivos principales de un programa de cribado neonatal.

El beneficio es doble: reducir los costes asociados a las repeticiones y reducir los niveles de estrés (y el riesgo de una relación padre-hijo alterada), como demuestran varios estudios⁽⁹⁾. Para resolver estos problemas, el laboratorio debe participar activamente en el desarrollo de pruebas de segundo nivel para mejorar los métodos de detección, especialmente para enfermedades específicas.

Con las STT es posible analizar en la misma muestra de cribado neonatal nuevos analitos o perfiles de analitos específicos para la patología sospechosa. Recientemente, la introducción de las STT ha demostrado ser especialmente eficaz en el cribado de las enfermedades lisosomales. La determinación de LysoGb1 y de los glicosaminoglicanos como pruebas de segundo nivel respectivamente para la enfermedad de Gaucher y MPS I, se ha demostrado eficaz para modificar el valor predictivo positivo (superior al 90%) en estos cribados⁽¹⁰⁾.

iii) **La confirmación diagnóstica:** El resultado positivo de cribado no es suficiente para diagnosticar una enfermedad metabólica hereditaria, sino que debe ir seguido de pruebas de confirmación. Para algunas patologías y, en particular, para los defectos de la beta oxidación y las acidurias orgánicas, la asignación diagnóstica basada únicamente en la investigación bioquímica no es suficiente para caracterizar la enfermedad, sino que requiere pruebas genéticas.

Conviene recordar que estas pruebas no tienen carácter de urgencia y pueden tardar semanas o meses antes de obtener el resultado, que además requiere una interpretación cuidadosa. En efecto, las pruebas genéticas pueden identificar formas de enfermedad (variantes bioquímicas) sin un cuadro clínico o el estado de portador. Todo esto puede causar un estrés significativo para el paciente y especialmente para

la familia. Además, el cribado neonatal puede tener implicaciones para todos los miembros de la familia (padres y hermanos). Por lo tanto, debe alentarse a los mismos a que se sometan a estudio, ya que pueden estar afectados por enfermedades de expresión tardía.

En el contexto del diagnóstico definitivo también deben considerarse aquellas patologías con expresión materna y más concretamente algunas acidurias orgánicas como la aciduria glutárica tipo I, la deficiencia de metilcrotonilCoA carboxilasa y algunos defectos en la beta-oxidación de ácidos grasos (déficit de captación de carnitina y defecto del transportador de carnitina) y causas exógenas como los desequilibrios dietéticos debidos a dietas inadecuadas durante el embarazo (deficiencia de vitamina B12 o folato). Incluso la ingesta de determinados fármacos (pivampicilina) durante el embarazo o el uso de cremas para la piel pueden alterar el perfil de acilcarnitinas y producir falsos positivos.

QUÉ ENFERMEDADES DEBEN SER SOMETIDAS A CRIBADO: PRESENTE Y FUTURO

La selección de enfermedades para el cribado neonatal extendido sigue siendo objeto de debate, especialmente en los últimos tiempos, debido a las amplias posibilidades de diagnóstico que permiten las nuevas tecnologías y a nuevos tratamientos eficaces cuando se inician precozmente.

Actualmente en Italia se reconocen por ley cerca de 40 patologías diferentes, pero se ha propuesto recientemente, con una enmienda a la Ley de finanzas 2019, ampliar el cribado a otros defectos metabólicos, como las enfermedades lisosomales y los déficits inmunitarios, que siempre pueden ser diagnosticados con métodos analíticos de espectrometría de masas en tándem y para los cuales son posibles intervenciones terapéuticas eficaces.

Las **inmunodeficiencias combinadas severas** (SCID) son un grupo de aproximadamente veinte enfermedades genéticas raras caracterizadas por graves alteraciones en el funcionamiento del sistema inmunológico: las personas afectadas son, por lo tanto, altamente vulnerables a infecciones bacterianas, virales y fúngicas. El cribado neonatal de SCID se basa en la detección de los biomarcadores TREC. En los Estados Unidos, las SCID están incluidas en el panel de enfermedades recomendadas y en varios estados se lleva a cabo su cribado⁽¹¹⁾.

Se han iniciado proyectos de cribado en Irán, Nueva Zelanda, Taiwán, Canadá y España (Cataluña)^(11,12,13). Para algunos tipos de Inmunodeficiencias Primarias, en particular para el Déficit de adenosina deaminasa (ADA-SCID) y el Déficit de purina nucleósido fosforilasa (PNP), existe una prueba de detección neonatal mediante espectrometría de masas en sangre seca^(14,15). Los marcadores son adenosina y deoxiadenosina respectivamente en la deficiencia de ADA-SCID, deoxinosina y deoxiguanosina para la deficiencia de PNP. La confirmación se realiza mediante análisis urinario y/o evaluando la actividad enzimática. En Italia están activos proyectos piloto (Toscana y Umbría).

Las **enfermedades de almacenamiento lisosomal** (LSD) son un grupo de aproximadamente 50 trastornos hereditarios raros causados por una deficiencia de una o más enzimas lisosomales específicas, proteínas activadoras o proteínas de membrana, lo que resulta en una disminución de la actividad enzimática. El defecto provoca la acumulación progresiva del sustrato que interfiere con la actividad celular normal dando como resultado la muerte celular.

En los últimos años se dispone de tratamientos específicos para algunos de estos defectos, como la terapia de sustitución enzimática, la terapia de reducción del sustrato, el trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia

génica. Gracias a estas opciones terapéuticas eficaces disponibles para algunos LSD⁽¹⁶⁾ y al desarrollo de nuevos métodos analíticos para la determinación simultánea de varias actividades enzimáticas sobre muestras de sangre seca⁽¹⁷⁾ se han iniciado proyectos de cribado neonatal en todo el mundo. Más recientemente, el Comité Asesor de USA (*US Advisory Committee*), sobre los trastornos hereditarios en los recién nacidos y los niños, ha recomendado la inclusión de la enfermedad de Pompe y Mucopolisacaridosis tipo I en el panel de cribado recomendado para los recién nacidos de Estados Unidos.

Recientemente, nuevos proyectos piloto han incluido cinco mucopolisacaridosis diferentes para su determinación simultánea (Tipo II, IIIB, IVA, VI, VII). En todas ellas se dispone ya de nuevas perspectivas terapéuticas

En Italia, los programas de detección neonatal de enfermedades lisosomales ya están activos en Toscana y Triveneto⁽¹⁸⁾. Aunque para muchos de estos defectos existe una prueba enzimática a realizar en DBS el elevado número de falsos positivos puede ser una limitación en la realización de tales investigaciones. En particular en la mucopolisacaridosis tipo I, el elevado número de pseudodeficiencias provoca un estrés en la familia que puede incluso no justificar el cribado⁽¹⁹⁾. El reciente desarrollo de pruebas de segundo nivel para enfermedades de Gaucher, Fabry, Pompe y MPS I, a realizar en la muestra de sangre de cribado neonatal permite limitar el número de solicitudes de repetición. La determinación de LysoGb1 para la enfermedad de Gaucher, LysoGb3 para la enfermedad de Fabry, relación creatina/creatinina y cuantificación del tetrasacárido para la enfermedad de Pompe, la determinación de Dermatan y Eparan-sulfato para la MPS I, han demostrado ser eficaces en la reducción de los falsos positivos y, por lo tanto, apoyar el cribado neonatal de estas enfermedades^(10,20).

LA SITUACIÓN EN EUROPA

La situación respecto al cribado neonatal en Europa es muy variable. En la mayoría de los estados miembros no existe legislación/ley que regule este servicio de la pediatría preventiva; el cribado es casi siempre voluntario (con el consentimiento informado por escrito de ambos progenitores) y se aplica sobre la base de directrices o recomendaciones sanitarias.

A finales de 2018 el número de patologías contenidas en el panel de cribado variaba de un número muy bajo (2-5) como en el caso de Francia, Grecia, Lituania, Finlandia, Rumania, Malta y Luxemburgo, bajo (<10) como en el Reino Unido y España. Algunos países miembros de gran tamaño como Alemania (16 enfermedades) u otros altamente industrializados, como Suiza (13), los Países Bajos (19) y Dinamarca (17), tienen, sin embargo, un panel con menos de 20 enfermedades. Sólo en unos pocos casos este número supera las 20 patologías, como en Noruega (25), Portugal (24), Hungría (26) y Polonia (29).

Esta gran diferencia no sólo se pone de manifiesto en el número de enfermedades, sino también en muchos otros aspectos del programa de cribado neonatal ampliado, lo que pone de manifiesto una vez más una gran diversidad en la gestión de los servicios nacionales de salud.

Un proyecto europeo coordinado por el *Istituto Superiore di Sanità* en 2011⁽²²⁾ había reflejado todas las características de los programas de cribado que entonces se aplicaban en Europa. Estas diferencias se referían al momento de la toma de la muestra de sangre después del nacimiento, generalmente tomada por pinchazo del talón entre las 48 y 72 horas de vida, como en Italia, aunque en realidad variable desde las 24 horas como en Croacia y Malta (que incluso lo hacía en sangre del cordón umbilical)

hasta 7 días como en el Reino Unido, Grecia y los Países Bajos.

En cuanto al tiempo, el modo y la finalidad de conservación de las muestras biológicas, las diferencias son quizás aún más marcadas: en la actualidad, el material biológico puede destruirse inmediatamente después de la prueba o conservarse sólo durante tres meses (por ejemplo, en Alemania) o almacenarse durante más de 20 años o incluso sin indicación de tiempo como en Dinamarca, Suecia, Bulgaria, Estonia y Portugal. Las muestras se conservan a menudo en bancos biológicos con métodos de conservación que van desde la temperatura ambiente hasta la congelación a -20 °C, con o sin control de la humedad.

El número de laboratorios de cribado por país también varía, desde 1 hasta más de 20. Aunque existen, por supuesto, estados europeos que tienen un número muy bajo de nacimientos/año, la media de nacimientos sometidos a cribado por laboratorio en Europa es de aproximadamente 1:45-50.000. Italia en este contexto específico ha estado entre las naciones con una de las organizaciones más deficientes pues hasta la entrada en vigor de la ley 167, para 20 regiones existían 33 laboratorios de *screening* con una media de “servicio” aproximada de 1 laboratorio por cada 1.3500 nacidos.

La Ley 167, que exigió la creación de estructuras interregionales, ha dado lugar a la fusión de muchos de estos laboratorios, que hoy han pasado a 15 (1:33.000 nacidos). Esta reducción ha contribuido y contribuye a una racionalización de los costes operativos de nuestro programa de cribado neonatal ampliado.

A pesar de que existen diferencias sustanciales respecto a los programas de cribado neonatal ampliado en Europa debidas a modelos de gestión sanitaria distintos de los estados, en la

segunda parte de 2019 se celebraron cada vez más encuentros institucionales con el objetivo de establecer protocolos comunes y más uniformes en este campo. Es poco probable que pronto se pueda llegar a un único panel de patologías europeo, ya que éste está fuertemente vinculado a las articulaciones de los comités éticos regionales y nacionales; a los modelos económicos de evaluación de coste/beneficio y a la influencia de las coberturas de las pólizas de seguros que se refieren tanto al diagnóstico como a los tratamientos terapéuticos post diagnóstico (en los estados en los que el sistema sanitario es copartícipe público y privado). Es mucho más probable que se alcancen protocolos técnicos unificados (momento de la toma de muestra, modo de envío y almacenamiento de las muestras biológicas, pruebas de detección y confirmación) porque se basan en criterios científicos más objetivos.

LA SITUACIÓN EN EL RESTO DEL MUNDO

La aplicación del SNE a la población neonatal mundial es muy diferente. Hoy se calcula que más de 50 millones de recién nacidos son sometidos a un cribado neonatal extendido en el mundo. Por desgracia, este servicio de medicina preventiva no se aplica en grandes países, como China y la India, salvo en el caso de los recién nacidos cuyas familias pueden utilizar instalaciones privadas con servicios sanitarios de pago. Los países árabes, en los que la prevalencia de los errores metabólicos congénitos es muy elevada debido a la alta consanguinidad familiar, están a la vanguardia con el SNE. Arabia Saudí, junto con los Estados Unidos, ha sido uno de los países pioneros en el campo⁽²³⁾ y todavía hoy tiene un servicio de sistema de cribado neonatal ampliado muy eficiente. Otras como Qatar, por ejemplo, han decidido confiar el SNE a Alemania.

Australia, que tiene una población neonatal anual más baja que Italia⁽²⁴⁾, inició el primer proyecto piloto de SNE en 1998⁽²⁵⁾. Este servicio no está regulado por una norma nacional, sino por una directriz⁽²⁶⁾ que indica, desde 2011, un panel con un número importante de patologías. Australia es una de las pocas naciones que han reducido su panel, anteriormente en 31 defectos, adoptando también desde un punto de vista científico una política dirigida a maximizar la especificidad diagnóstica en detrimento de la sensibilidad. Esto generó un cierto número de falsos negativos que, sin embargo, no implicó una modificación del programa, con una ventaja meramente económica valorada en términos de reducción del número de ingresos hospitalarios⁽²⁵⁾.

Japón, después de 15 años de proyecto piloto (1997-2012) ha adoptado un panel unificado que contiene 22 patologías (16 definidas como panel primario y 6 como secundario) mientras que Canadá, con un sistema sanitario regulado por la jurisdicción regional o provincial, realiza el SNE para toda la población neonatal pero para un número diverso de patologías que van de 5 a 38 (comunicación personal).

El panel más completo es el estadounidense llamado RUSP (*Recommended Uniform Screening Panel*) que actualmente contiene 62 patologías, 35 de las cuales constituyen el panel principal y 27 el panel secundario. Como dice su nombre, se trata de un panel que la Administración de Recursos y Servicios de Salud de EE.UU.⁽²⁷⁾ recomienda que sea aplicado por cada estado. Los criterios de selección del panel primario se basan en el beneficio potencial del cribado, la capacidad de cada estado para aplicarlo a la población neonatal y la disponibilidad de un tratamiento terapéutico eficaz que pueda modificar sustancialmente la historia natural de la enfermedad en comparación con

un tratamiento tardío. El panel secundario contiene defectos que pueden identificarse a partir de un diagnóstico diferencial con los del panel primario, modelo actualmente adoptado también en Italia.

Las diferencias más significativas del panel estadounidense con respecto al italiano son las hemoglobinopatías, el síndrome adrenogenital, la adrenoleucodistrofia ligada a X neonatal, dos enfermedades de acumulación lisosomal como Pompe y Hurler, atrofia muscular espinal e inmunodeficiencia combinada severa o SCID.

Es deseable que también el panel italiano, después de una atenta evaluación científica y económica, pueda ser rápidamente implementado con estos y otros defectos ofreciendo a nuestros recién nacidos una posible detección precoz que combinada con eficaces tratamientos terapéuticos (dietéticos o farmacológicos) pueda cambiar radicalmente el curso de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Levy HL, 1998: Newborn screening by tandem mass spectrometry (MS-MS). *Clinical Chemistry*, 44, 2401–2402.
2. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR, 1990: Tandem mass spectrometry: A new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease.*, 13, 321–324.
3. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=55762>
4. Taruscio D, Kodra Y, Maria A, Amicosante V, Bacco G, Battilomo S, Burlina A, Privitera MG, la Marca G, Leonardi A, Salvatore F, Segato A, Vaccarotto M, Del Favero A, 2019: Screening neonatale esteso in Italia: stato dell'arte al 30 settembre 2018. *Strumenti di riferimento*, S2.
5. <https://www.simmesn.it/it/rapporti-tecnici-screening-neonatale.html>
6. Rinaldo P, Lim J, Tortorelli S, Gavrilov D, Matern D, 2008: Newborn screening of metabolic disorders: Recent progress and future developments. *Nestle Nutrition Workshop Series: Pediatric Program.*, 62, 81–93.
7. McHugh DM, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Ahmed Al Nuaimi S, Åhlman H, Allen JJ, Antonozzi I, Archer S, Au S, Auray-Blais C, Baker M, Bamforth F, Beckmann K, Bentz Pino G, Berberich SL, Binard R, Boemer F *et al*, 2011: Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. *Genetics in Medicine.*, 13, 230–254.
8. Marquardt G, Currier R, McHugh DMS, Gavrilov D, Magera MJ, Matern D, Oglesbee D, Raymond K, Rinaldo P, Smith EH, Tortorelli S, Turgeon CT, Lorey F, Wilcken B, Wiley V, Greed LC, Lewis B, Boemer F, Schoos R *et al*, 2012: Enhanced interpretation of newborn screening results without analyte cutoff values. *Genetics in Medicine.*, 14, 648–655.
9. Hewlett J, Waisbren SE, 2006: A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening. *Journal of Inherited Metabolic Disease.*, 29, 677–682.
10. Burlina AB, Polo G, Rubert L, Gueraldi D, Cazzorla C, Duro G, Salviati L, Burlina AP, 2019: Implementation of Second-Tier Tests in Newborn Screening for Lysosomal Disorders in North Eastern Italy. *International Journal of Neonatal Screening.*, 5, 24.
11. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, Baker M, Ballow M, Bartoshesky LE, Bonilla FA, Brokopp C, Brooks E, Caggana M, Celestin J, Church JA, Comeau AM, Connelly JA, Cowan MJ, Cunningham-Rundles C *et al*, 2014: Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA - Journal of the American Medical Association.*, 312, 729–738.

12. Argudo-Ramírez A, Martín-Nalda A, Marín-Soria JL, López-Galera RM, Pajares-García S, González de Aledo-Castillo JM, Martínez-Gallo M, García-Prat M, Colobran R, Riviere JG, Quintero Y, Collado T, García-Villoria J, Ribes A, Soler-Palacín P, 2019. First Universal Newborn Screening Program for Severe Combined Immunodeficiency in Europe. Two-Years' Experience in Catalonia (Spain). *Frontiers in immunology*, 10, 2406.
13. Puck JM, 2019: Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunological Reviews*., 287, 241–252.
14. la Marca G, Giocaliere E, Malvagia S, Funghini S, Ombrone D, Della Bona ML, Canessa C, Lippi F, Romano F, Guerrini R, Resti M, Azzari C, 2014: The inclusion of ADA-SCID in expanded newborn screening by tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*., 88, 201–206.
15. la Marca G, Giocaliere E, Malvagia S, Villanelli F, Funghini S, Ombrone D, Della Bona M, Forni G, Canessa C, Ricci S, Romano F, Guerrini R, Resti M, Azzari C, 2016: Development and validation of a 2nd tier test for identification of purine nucleoside phosphorylase deficiency patients during expanded newborn screening by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 54, 627–632.
16. Parenti G, Pignata C, Vajro P, Salerno M, 2013: New strategies for the treatment of lysosomal storage diseases (Review). *International Journal of Molecular Medicine*., 31, 11–20.
17. Gelb M, 2018: Newborn Screening for Lysosomal Storage Diseases: Methodologies, Screen Positive Rates, Normalization of Datasets, Second-Tier Tests, and Post-Analysis Tools. *International Journal of Neonatal Screening*., 4, 23.
18. Burlina AB, Polo G, Salviati L, Duro G, Zizzo C, Dardis A, Bembi B, Cazzorla C, Rubert L, Zordan R, Desnick RJ, Burlina AP, 2018: Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*., 41, 209–219.
19. Donati MA, Pasquini E, Spada M, Polo G, Burlina A, 2018: Newborn screening in mucopolysaccharidoses. *Italian journal of pediatrics*., 44, 126.
20. Tortorelli S, Eckerman JS, Orsini JJ, Rinaldo P, Matern D, Gavrilov D, Alexander JJ, Stevens C, Oglesbee D, Hall PL, Hart J, Raymond K, 2017: Moonlighting newborn screening markers: the incidental discovery of a second-tier test for Pompe disease. *Genetics in Medicine*., 20, 840–846.
21. <https://www.eshg.org/>
22. Rashed MS, Rahbeeni Z, Ozand PT, 1999: Application of electrospray tandem mass spectrometry to neonatal screening. *Seminars in Perinatology*.
23. <https://www.abs.gov.au/population>
24. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K, 2003: Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *New England Journal of Medicine*, 348, 2304–2312.
25. <https://www.hgsa.org.au/documents/item/29>
26. <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html>
27. Scott CR, Elliott S, Hong X, Huang JY, Kumar AB, Yi F, Pendem N, Chennamaneni NK, Gelb MH, 2019: Newborn Screening for Mucopolysaccharidoses: Results of a Pilot Study with 100 000 Dried Blood Spots. *Journal of Pediatrics*., 216, 204–207.