

Miguel Lafuente Hidalgo

Estudio de la demanda asistencial
de las enfermedades metabólicas
hereditarias en un hospital de
referencia regional

Departamento
Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es
García Jiménez, María Concepción
López Pisón, Javier

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**ESTUDIO DE LA DEMANDA
ASISTENCIAL DE LAS
ENFERMEDADES METABÓLICO
HEREDITARIAS EN UN HOSPITAL DE
REFERENCIA REGIONAL**

Autor

Miguel Lafuente Hidalgo

Director/es

García Jiménez, María Concepción
López Pisón, Javier

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Pediatría, Radiología y Medicina Física

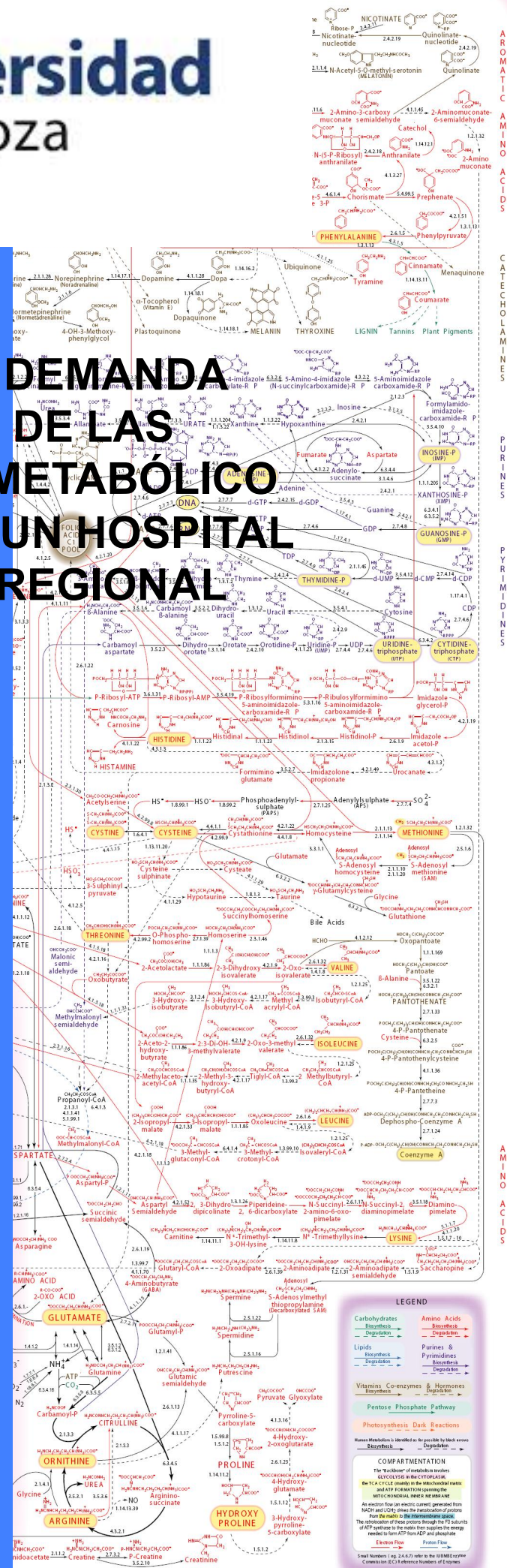
2016



Universidad Zaragoza

ESTUDIO DE LA DEMANDA ASISTENCIAL DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA REGIONAL

TESIS DOCTORAL
Miguel Lafuente Hidalgo



Tesis Doctoral

ESTUDIO DE LA DEMANDA ASISTENCIAL DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICO-HEREDITARIAS EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA REGIONAL

Autor

Miguel Lafuente Hidalgo

Directores

Javier López Pisón

M^a Concepción García Jiménez

Facultad de Medicina.

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física

2015



**Departamento de
Pediatria, Radiología
y Medicina Física**

Universidad Zaragoza

“ESTUDIO DE LA DEMANDA ASISTENCIAL DE
LAS ENFERMEDADES METABÓLICO-
HEREDITARIAS EN UN HOSPITAL DE
REFERENCIA REGIONAL”

MEMORIA DE INVESTIGACIÓN DOCTORAL

Autor

Miguel Lafuente Hidalgo

Directores

Dr. Javier López Pisón

Dra. M^a Concepción García Jiménez

El Dr. Javier López Pisón, Profesor del Departamento de Pediatría, Radiología, y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y la Dra. M^a Concepción García Jiménez, facultativa del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

CERTIFICAN

que Don Miguel Lafuente Hidalgo, Licenciado en Medicina y Cirugía y especialista en Pediatría y sus áreas específicas, ha realizado bajo su dirección y en el Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza el trabajo: "ESTUDIO DE LA DEMANDA ASISTENCIAL DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICO-HEREDITARIAS EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA REGIONAL", que se recoge en este proyecto y memoria para optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Y para que conste de acuerdo con la legislación vigente, firman este certificado

Zaragoza, 05 de Noviembre de 2015.



Dr. Javier López Pisón



Dra. M^a Concepción García Jiménez

ÍNDICE

ÍNDICE

ÍNDICE	
1 ABREVIATURAS	1
2 PRESENTACIÓN EQUIPO INVESTIGADOR	9
3 INTRODUCCIÓN	13
3.1 Enfermedades raras	15
3.2 Enfermedades metabólico-hereditarias	18
3.3 Importancia de las unidades clínicas y laboratorios de referencia en errores congénitos del metabolismo	22
3.4 Diagnóstico, diagnóstico precoz y estrategias diagnósticas	24
3.5 Recuerdo histórico sobre enfermedades raras	28
3.6 Fármacos esenciales y Medicamentos huérfanos	34
3.6.1 Situación actual con la Distrofia Muscular de Duchenne y ataluren	40
3.7 Cribado neonatal	46
3.7.1 Definición.....	46
3.7.2 Características de los programas de cribado neonatal	48
3.7.3 Recuerdo histórico	50
3.7.4 Situación actual de los programas de cribado neonatal.....	53
3.7.5 Aspectos éticos y legales de los programas de cribado neonatal.....	60
3.7.6 Almacenamiento, retención de muestras residuales, biobancos e investigación secundaria	63
3.7.7 Registros	68
3.7.8 Direcciones de futuro en España	69
3.8 Nuevas tecnologías y nueva orientación de la práctica médica	70
3.9 La Europa de las Naciones y el Estado de las Autonomías y desafíos al sistema sanitario	72
4 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	75
5 HIPÓTESIS DE TRABAJO	79
6 OBJETIVOS	83
6.1 Objetivos generales	85
6.2 Objetivos específicos	85
7 MATERIAL Y MÉTODO	87

ÍNDICE

7.1	Población a estudio.....	89
7.2	Método.....	91
7.3	Estructura de la base de datos	92
7.4	Análisis detallado de algunas variables.....	94
7.5	Análisis de los datos	94
7.6	Problemas metodológicos.....	95
8	ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD	97
9	UTILIDAD DE LOS RESULTADOS.....	101
10	RESULTADOS.....	105
10.1	Periodo 1 septiembre 2008 a 31 agosto 2010	107
10.1.1	Características epidemiológicas.....	107
10.1.2	Procedencia de los pacientes	109
10.1.3	Motivos de consulta.....	111
10.1.4	Diagnósticos.....	113
10.1.5	Diagnósticos de los exitus en el periodo 2008-2010.....	122
10.1.6	Análíticas y pruebas complementarias del periodo 2008-2010.....	122
10.2	Periodo de 1 septiembre 2008 a 31 julio de 2015	132
10.2.1	Características epidemiológicas.....	132
10.2.2	Procedencia de los pacientes	134
10.2.3	Motivos de consulta.....	136
10.2.4	Diagnósticos.....	138
10.2.5	Diagnóstico de los exitus en el periodo 2008-2015.....	149
10.2.6	Análíticas y pruebas complementarias del periodo 2008-2015.....	150
10.3	Comparaciones entre periodo 2008-2010 y 2008-2015	162
10.3.1	Motivos de consulta.....	162
10.3.2	Diagnósticos.....	165
11	Discusión	177
11.1	Motivos de consulta	183
11.1.1	Cribado neonatal alterado	184
11.1.2	Hipoglucemia.....	185
11.1.3	Hiperlipemia	186
11.1.4	Familiar afecto.....	187

ÍNDICE

11.1.5	Trastornos paroxísticos	190
11.1.6	Fenotipo	191
11.1.7	Otros.....	193
11.1.8	Retraso psicomotor	193
11.2	Diagnósticos	198
11.2.1	No enfermedad metabólica. Normalidad.....	201
11.2.2	En estudio	202
11.2.3	Screening neonatal alterado	202
11.2.4	Alteraciones del metabolismo lipídico y lipoproteínas.....	204
11.2.5	Alteración del metabolismo de los glúcidos	208
11.2.6	Alteración del metabolismo de aminoácidos y péptidos.....	213
11.2.7	Otros diagnósticos.....	226
11.2.8	Alteraciones del metabolismo de ácidos grasos y cetonas.....	227
11.2.9	Enfermedades lisosomales	228
11.2.10	Miositis	230
11.2.11	Trastornos del metabolismo de las vitaminas y cofactores.....	230
11.2.12	Enfermedades peroxisomales.....	232
11.2.13	Defectos energéticos.....	232
11.2.14	Defectos congénitos de glicosilación y otras modificaciones de las proteínas 236	
11.2.15	Alteración del metabolismo de la purinas, pirimidinas y nucleótidos	238
11.2.16	Enfermedad de Canavan	238
11.3	Estudios complementarios.....	239
11.3.1	Determinaciones analíticas	239
11.3.2	Otras pruebas complementarias	239
12	Conclusiones	241
13	BIBLIOGRAFIA.....	245
14	Anexo 1.....	279
15	Anexo 2.....	283
15.1	Motivos de consulta	285
15.1.1	Motivos de consulta y submotivos añadidos a los anteriores en la base de datos con fecha julio de 2015.....	289

ÍNDICE

15.2 Analíticas.....	290
15.3 Otras pruebas complementarias.....	293
15.4 Diagnósticos	296
15.4.1 Diagnósticos añadidos en base de datos 2015.....	305
16 Anexo 3.....	307
16.1 Protocolos de las unidades de neuropediatría y metabolismo	308
16.2 Hojas de información	309

1 ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AA:	Aminoácidos
ACMG:	American College of Medical Genetics
AGCML:	Ácidos grasos de cadena muy larga
AIV:	Aciduria Isovalérica
AMM:	Aciduria MetilMalónica
AP:	Aciduria Propiónica
BH4:	Tetrahidrobiopterina o dihidrocloruro sapropterina
BIONER:	Biobanco Nacional de ER
CACT:	Deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa
CBS:	Cistationina β eta Sintasa
CCAA:	Comunidad Autónoma
CDT:	Porcentaje de transferrina deficientemente carboxilada
CDG:	Defecto Congénito de Glicosilación
CEICA:	Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón
CES:	Clinical Exome Sequencing (secuenciación del exoma clínico)
CIBERER:	Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras
CISAT:	Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico
CISATER:	Centro de Investigación del Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras
CIT:	Coeficiente Intelectual total
CPT Ia:	Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa Ia
CPT II:	Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II

ABREVIATURAS

CRE:	Centro de Referencia Estatal
CREER:	Centro Español de Referencia de las personas y Las familias afectadas por las enfermedades raras
CSUR:	Centros, Servicios y Unidades de Referencia
CUD:	Deficiencia primaria de carnitina
c-HDL:	Colesterol-lipoproteínas de alta densidad (Hight Density Lipoprotein)
c-LDL:	Colesterol-lipoproteínas de baja densidad (Low Density Lipoprotein)
DHPR	Dihidropteridina reductasa
DMB:	Distrofia Muscular de Becker
DMD:	Distrofia Muscular de Duchenne
ECV:	Enfermedad cardiovascular
EEG:	Electroencefalograma
EEUU:	Estados Unidos de América
EIM:	Error Innato del Metabolismo
EMA:	European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento)
EMG:	Electromiograma
EMH:	Enfermedad Metabólico Hereditaria
ENG:	Electroneurograma
ER:	Enfermedad Rara
EUNENBS:	European Network of Experts on Newborn Screening
EURORDIS:	European Organization for Rare Disorders
FAH:	Fumarilacetoacetato hidrolasa

ABREVIATURAS

FDA:	US Food and Drugs Administration
FEDER:	Federación Española de Enfermedades Raras
FIS:	Fondo de Investigación Sanitaria
HCU:	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Hcy:	Homocisteína
HHH:	Síndrome de Hiperornitinemia, Homocitrulinuria e Hiperamoniemia
HMG:	Aciduria 3-hidroxi 3-metil glutárica
HUMS:	Hospital Universitario Miguel Servet
IIER:	Instituto de Investigación de Enfermedades Raras
IMSERSO:	Instituto de Mayores y Servicios Sociales
INERGEN:	Instituto de Investigación de Enfermedades Raras de Base Genética
IRDIRC:	Consortio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras
ISCIIL:	Instituto de Salud Carlos III
LCHAD:	Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase)
MCAD:	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase)
MH:	Medicamento huérfano
mitADN:	ADN mitocondrial
MS/MS:	Espectrometría de masas en tándem
MSUD:	Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (Maple Syrod Urine Disease)

ABREVIATURAS

MTHFR:	MetilenTetraHidrofolato Reductasa
MS:	Metionina Sintasa
NGS:	Next Generación Sequencing
NORD:	National Organization for Rare Disorders
NSC:	UK National Screening Committee
NTBC:	(2-(2-nitro-4-trifluorometibenzoil)-1-3-ciclo-hexanediona)
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OTC:	deficiencia de Ornitina Trans Carbamilasa
OXPHOS:	Fosforilación Oxidativa
PC:	Perímetro cefálico
PAH	Fenilalanina Hidroxilasa
PHA:	Hiperfenilalaninemia
Phe	Fenilalanina
PKU:	Fenilcetonuria (Phenylketonuria)
PNPO	Déficit de piridoxamina 5 fosfato oxidasa
RECGEN:	Red de Centros de Genética Clínica y Molecular
REDEMETH:	Red de Enfermedades Metabólicas Hereditarias
REPIER:	Red de Investigación Epidemiológica en Enfermedades Raras
RETICS:	Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Sanitaria
RM:	Resonancia Magnética
RPG/DI:	Retraso Psicomotor Global/Discapacidad Intelectual

ABREVIATURAS

SAT:	Síndrome del aceite tóxico
SCAD:	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (short chain acyl coa dehydrogenase)
SEQC:	Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
SIERE:	Sistema de Información de Enfermedades Raras en Español
SNS:	Sistema Nacional de Salud
SSIEM:	Society for the Study of Inborn Error of Metabolism (Sociedad para el estudio de los Errores Innatos del Metabolismo)
SpainRDR:	Registro Español de Enfermedades Raras
TAC:	Tomografía Axial computarizada
TPNE:	Trastorno Paroxístico No epiléptico
Tyr:	Tirosina
VLCAD:	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase)
VLDL:	Lipoproteínas de muy baja densidad (Very Low Density Lipoprotein)
WES:	Whole Exome Sequencing (Secuenciación del exoma completo)
X-ALD:	Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X
2MBG:	Deficiencia de 2-metil butiril-CoA deshidrogenasa
3MGA:	Aciduria 3-metil glutacónica
4HPPD:	4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa
6MWT:	6 minute Walking Test (test de 6 minutos caminando)

2 PRESENTACIÓN EQUIPO INVESTIGADOR

PRESENTACIÓN EQUIPO INVESTIGADOR

El proyecto de investigación se trata de una tesis doctoral, cuyo investigador principal es el doctorando: Miguel Lafuente Hidalgo, pediatra con capacitación en neurología pediátrica, y especial interés por las enfermedades metabólicas.

Los directores de la tesis doctoral son los Doctores Javier López Pisón, pediatra especialista en neuropediatría, y que forma parte de la Unidad de Neuropediatría del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet. Y la doctora M^a Concepción García Jiménez, pediatra especialista en enfermedades metabólicas, y que forma parte de la Unidad de Enfermedades Metabólicas del Servicio de Pediatría del Hospital Universitarios Miguel Servet. Dichos directores, se responsabilizan del correcto desarrollo y adecuación de la metodología del proyecto investigación.

3 INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

3.1 Enfermedades raras

Las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) o errores innatos del metabolismo (EIM) constituyen un grupo paradigmático dentro de las enfermedades raras (ER), antes de definir los EIM, diferenciaremos y aclararemos los conceptos de enfermedad rara, enfermedad huérfana y olvidada, así como sus características.

- Se define “enfermedad rara” (ER), a aquella enfermedad que aparece con baja frecuencia en la población.
- El término “enfermedad huérfana” se aplica a aquellas enfermedades, sean raras o comunes, que carecen de la atención de los investigadores, la industria farmacéutica y de los planes de salud pública.
- Se considera “enfermedad olvidada”, a aquellas enfermedades, habitualmente comunes, que generalmente afectan a pacientes de países en desarrollo, y por tanto no son prioridades de salud pública en los países desarrollados, careciendo prácticamente de investigación científica, por parte de la industria farmacéutica, por lo poco rentable desde el punto de vista económico que resultan. Por lo tanto las enfermedades olvidadas no se pueden considerar enfermedades raras.

Las “enfermedades raras” (ER) son aquellas que tienen una baja frecuencia en la población, para la Unión Europea su incidencia debe ser inferior a 1 por cada 2000 recién nacidos (o 5 de cada 10.000 recién nacidos). Aproximadamente entre un 6 y un 8% de la población mundial está afectada por alguna de estas patologías, dentro de las cuales se incluyen un gran número y variedad de desórdenes. Se estima que existen entre 5000 y 8000 enfermedades raras diferentes. Muchas de estas patologías son graves, crónicas, degenerativas y, generalmente, ponen en riesgo la vida del que la padece. Suelen ser invalidantes, producen una calidad de vida disminuida y pérdida de la autonomía, en las que el nivel de dolor y sufrimiento de la persona y su familia suele ser alto, y para las que no es habitual la existencia de tratamiento, pero donde los síntomas pueden ser tratados para tratar de mejorar la calidad y expectativas de vida.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un 80% de las ER tienen un origen genético identificado, que equivale aproximadamente a un 3% o 4% de los nacimientos. Otras causas pueden ser infecciosas, alérgicas, degenerativas o proliferativas. En algunas ocasiones sus manifestaciones se inician tras el nacimiento o en la infancia, otras veces se inician en la edad adulta. Estas enfermedades presentan una gran variedad de signos y síntomas que además pueden variar no sólo de una enfermedad a otra, sino también de un paciente a otro que padece la misma enfermedad, en diversidad de grado de afección y de evolución^{1,2}.

La principal problemática socio-sanitaria de las ER deriva del hecho del escaso número de pacientes que la padecen y se resumen en que existen^{1,2}:

- pocos pacientes afectados de cada ER.
- pocos profesionales con experiencia suficiente en el adecuado manejo de estas enfermedades.
- pocos medicamentos específicos para cada enfermedad o grupo de ER.
- pocas prestaciones sociales adecuadas.
- pocos servicios educativos adaptados a la realidad de estos pacientes.
- poca coordinación en las acciones de investigación.
- pocos indicadores de salud, útiles para una adecuada toma de decisiones.
- pocos recursos destinados específicamente a las ER.

Se denomina medicamento huérfano (MH) a todo fármaco, prótesis, agente biológico o preparación dietética destinado al tratamiento de una ER¹.

Las ER se pueden clasificar en:

- Enfermedades infecciosas y parasitarias.
- Neoplasias.
- Enfermedades endocrinas, nutritivas, metabólicas y trastornos de la inmunidad.
- Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos.
- Enfermedades del sistema circulatorio.

INTRODUCCIÓN

- Enfermedades del aparato respiratorio.
- Enfermedades del aparato digestivo.
- Enfermedades del aparato génito-urinario.
- Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo.
- Enfermedades del sistema ósteo-mioarticular y tejido conectivo.
- Anomalías congénitas.
- Ciertas enfermedades con origen en el periodo perinatal.
- Lesiones y envenenamientos.
- Síntomas, signos y estados mal definidos.

En muchas ER todavía no se conocen las causas concretas que las originan, para otras no se ha descrito la fisiopatología subyacente a los síntomas, y para la mayoría se carece de tratamientos efectivos. La mayor parte de las ER son de origen genético, por lo que la identificación de los genes y mutaciones responsables de cada enfermedad es muy importante para establecer el conocimiento de las bases fisiológicas de muchas vías metabólicas y para avanzar en el desarrollo de nuevas formas de tratamiento. Aunque las ER consideradas individualmente representan una escasa carga de enfermedad, en su conjunto tienen una elevada prevalencia y por su complejidad conllevan un gran consumo de recursos con grandes implicaciones sanitarias, sociales y económicas. En general las ER tienen naturaleza compleja, suelen ser sindrómicas y afectan a diferentes sistemas orgánicos, necesitando para su comprensión y tratamiento, el establecimiento y colaboración de equipos multidisciplinares.

Una dificultad añadida para el estudio de las ER es la dispersión de pacientes, por su baja prevalencia, lo que dificulta que un mismo equipo médico pueda aglutinar un número suficiente de pacientes y pueda establecer cortes de seguimiento o pueda realizar ensayos clínicos con un número adecuado de muestras.

Estas enfermedades requieren dado su complejidad:

- Médicos entrenados y acostumbrados en su diagnóstico, tratamiento agudo, manejo crónico y seguimiento.

INTRODUCCIÓN

- Unidades interdisciplinarias, capaces de aliviar las complicaciones que producen estas enfermedades crónicas, así como de asumir el seguimiento de estos pacientes.
- Laboratorios con medios adecuados, capaces de determinar los metabolitos que permiten su diagnóstico.
- Buena comunicación entre profesionales, para que la sospecha de enfermedad metabólica esté en la mente de todo profesional de la medicina, y sepa a quien recurrir, para conseguir diagnósticos tempranos, y que cuando sea posible eviten secuelas prevenibles.

3.2 Enfermedades metabólico-hereditarias

Las enfermedades metabólico hereditarias (EMH), también denominadas errores innatos del metabolismo (EIM), son consecuencia de alteraciones bioquímicas de origen genético que tienen como resultado la alteración de una proteína. Dependiendo de la función de esta proteína, ya sea como una enzima; como una hormona; como un receptor-transportador de membrana celular; o formando parte de una organela celular (lisosoma, peroxisoma) surgen diferentes grupos de enfermedades, lo cual origina la característica más destacada de los EIM, que es su gran heterogeneidad clínica³.

Los EIM constituyen un grupo paradigmático dentro de las ER, por lo que cualquier médico de especialidad pediátrica o de adultos, tiene por definición bajo su responsabilidad un número muy bajo de estas patologías. Los términos ER e EIM no son términos equiparables, pero los EIM constituyen el mejor ejemplo de ER como grupo perfectamente definido. Los avances científicos que se van produciendo en los campos de la bioquímica y la biología molecular, hacen que algunas ER no bien definidas hasta entonces, se vayan incorporando progresivamente al grupo de los EIM.

La mayoría de los EIM suelen debutar en la edad infantil. Además, cualquiera de los síntomas y signos, principalmente neurológicos, pero también de cualquier otro tipo (cardiológicos, oftalmológicos, hepáticos...), motivo de consulta en la práctica pediátrica asistencial diaria, pueden ser debidos a la presencia de una EMH (como

INTRODUCCIÓN

el retraso psicomotor global/discapacidad intelectual⁴⁻¹², los trastornos motores o parálisis cerebral¹³⁻¹⁶, la epilepsia¹⁷⁻¹⁹, los trastornos del movimiento^{20,21}, los trastornos psiquiátricos²², las muertes súbitas o episodios aparentemente letales²³...). El pediatra debe estar preparado y entrenado, en la sospecha, el diagnóstico y diagnóstico diferencial de este grupo de enfermedades, y debe trabajar estrechamente coordinado con expertos en neuropediatría, metabolismo, digestivo, nutrición, bioquímica y genética. Estos grupos de trabajo multidisciplinares y colaborativos deben desarrollar estrategias diagnósticas y terapéuticas que faciliten su precoz identificación, manejo, y tratamiento, cuando se dispone de él, garantizando a los pacientes y a sus familiares el más óptimo y adecuado tratamiento, seguimiento y asesoramiento genético. Excepto algunas enfermedades que pueden ser detectadas mediante el cribado sistemático neonatal, diferente según la comunidad autónoma de nacimiento, en la mayoría de los casos su identificación y diagnóstico preciso se obtiene a partir de los datos de sospecha clínica y a través de los estudios de laboratorio correctamente orientados, y su diagnóstico de confirmación a través de los estudios genéticos correspondientes.

Hay descritos más de 500 EIM, y su frecuencia individual es muy baja, aunque en global pueden afectar a 1 de cada 500 recién nacidos^{3,24}. También existen enfermedades metabólicas que incumplen la norma general de este grupo, de baja frecuencia (como pueden ser la hipoglucemia cetósica, los vómitos cetónicos o las hiperlipemias familiares, con frecuencias superiores a 1 cada 500 recién nacidos²⁵).

Los EIM pueden presentar cualquier tipo de herencia (autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al X, mitocondrial,...) pero más frecuentemente suelen presentar una herencia autosómica recesiva. Otra singularidad de los EIM en el contexto de las ER es que la base molecular es conocida en la mayoría de ellas, y por tanto pueden ser subsidiarias de diagnóstico prenatal para poblaciones en riesgo y de diagnóstico neonatal para el conjunto de la población. Ello ha conllevado la posibilidad (para muchas de estas enfermedades) de poner en

INTRODUCCIÓN

práctica programas de medicina preventiva para lograr un diagnóstico y tratamiento precoz así como el oportuno asesoramiento genético³.

Las EMH constituyen un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades que tienen en común la presencia de un defecto metabólico conocido en su origen. Se aplicará este término también a las enfermedades heredodegenerativas, en las que todavía no se ha encontrado error metabólico.

De un modo esquemático, las alteraciones que van a presentarse en los EIM se deben a las consecuencias del error congénito del metabolismo desencadenante de los procesos fisiopatológicos que conducen a la enfermedad:

- Un bloqueo metabólico dará lugar a un exceso del sustrato que se acumula sin ser metabolizado y simultáneamente, a una deficiencia del producto que deja de elaborarse a partir del punto en el que se ha producido la alteración enzimática.
- Cuando la alteración génica determina el defecto de una enzima situada en la membrana celular, la fisiopatología se centra en la alteración de los mecanismos de membrana, originando una pérdida renal, intestinal o combinada de determinadas sustancias.
- Cuando da lugar a un defecto de síntesis de una enzima situada en una organela celular (lisosoma, peroxisoma), la consecuencia fundamental será el acumulo intracelular de determinadas sustancias, que pueden o no ser detectadas con análisis efectuados en líquidos orgánicos (plasma, orina).
- Si el defecto enzimático está situado en la vía de activación de una vitamina (coenzima), se originarán problemas metabólicos que en ocasiones pueden solucionarse con el aporte de megadosis de la vitamina correspondiente, pero dado que su activación está comprometida, se requieren dosis "farmacológicas" de la forma inactiva para que posean un efecto similar.
- Cuando la alteración corresponde a la proteína de un receptor-transportador de membrana, se producirán unas manifestaciones

INTRODUCCIÓN

clínicas que dependerán en cada caso del transporte que se halla comprometido y del órgano o célula en el que esa proteína esté alterada.

La clasificación de los EIM es complicada debido a su gran heterogeneidad clínica y genética. Pero desde el punto de vista práctico, suele clasificarse atendiendo a la edad de inicio de la clínica (neonatal, infantil, adolescencia o edad adulta) y al tipo de clínica que produce (intoxicación, déficit energético).

- EIM del metabolismo intermediario: Son aquellos en los que el trastorno metabólico afecta a una enzima localizada en una de las vías metabólicas responsables de transformar los principios inmediatos (proteínas, glúcidos y lípidos, fundamentalmente) en equivalentes reducidos que introducidos en el sistema de fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS), acaban produciendo el ATP que es la divisa energética que las células del organismo necesitan.
 - EIM del metabolismo intermediario tipo intoxicación: predomina el acúmulo de una sustancia tóxica, y típicamente suelen debutar en periodo neonatal, tras un periodo libre de síntomas, con un cuadro de encefalopatía aguda, con somnolencia, rechazo alimentación, convulsiones y coma. Pertenecen a este grupo los trastornos de los aminoácidos, del ciclo de la urea, las intolerancias a carbohidratos, las acidurias orgánicas, las porfirias, las alteraciones del metabolismo de los metales y de los neurotransmisores.
 - EIM del metabolismo intermediario tipo déficit energético: Son aquellos en los que predomina una deficiencia de producción de energía por trastorno mitocondrial o citoplasmático. Se manifiestan con un cuadro, a veces de origen prenatal, de fallo multisistémico general y progresivo, en forma de hipotonía, cardiomiopatía, trastorno del sistema nervioso, hepatopatía, neuropatía... Defectos de la glucólisis, de la glucogenolisis, y de la neoglucogénesis, los hiperinsulinismos, los defectos de la síntesis de creatina, las acidemias lácticas, defectos OXPHOS y

INTRODUCCIÓN

trastornos de la beta oxidación y de la síntesis de cuerpos cetónicos, forman parte de este grupo.

- EIM de las organelas: procesos en los se produce alguna alteración orgánica o funcional a nivel de las organelas que metabolizan las moléculas complejas, y como consecuencia del depósito progresivo de estas moléculas complejas no metabolizadas, se van a manifestar en forma de enfermedades degenerativas, afectando a cualquier órgano de cuerpo y debutando a cualquier edad de la vida. Ejemplos son las enfermedades lisosomales, peroxisomales, defectos congénitos de la glicosilación, defectos de la síntesis de colesterol...
- EIM otros: Debido a la complejidad de las vías metabólicas y al avance continuado en su conocimiento, es constante la identificación de nuevos errores del metabolismo que no pueden ser clasificados dentro de alguno de los grupos definidos con anterioridad.

3.3 Importancia de las unidades clínicas y laboratorios de referencia en errores congénitos del metabolismo²⁶

Para el diagnóstico clínico, tratamiento adecuado y seguimiento de los errores congénitos del metabolismo, detectados tanto en los programas de cribado neonatal, como fuera de ellos, es necesaria la existencia de unidades de referencia clínica en estas enfermedades metabólicas que trabajen en estrecha colaboración y coordinación con unidades de diagnóstico bioquímico y genético, pues en ocasiones el diagnóstico bioquímico de la patología se lleva a cabo tras iniciarse una aproximación terapéutica inicial. En muchas ocasiones, el manejo inicial de estos pacientes requiere actuación urgente, precisando medidas de depuración o fármacos de uso muy restringido, que deben ser empleados por personas experimentadas, por lo que debe existir un botiquín de urgencias metabólicas en todos los hospitales pediátricos de tercer nivel y que cuenten con una unidad de referencia clínica para enfermedades metabólicas²⁷. Así, como un protocolo de recogidas de muestras en caso de mortalidad por sospecha de enfermedad metabólica²⁸⁻³⁰.

INTRODUCCIÓN

También es fundamental la existencia de laboratorios bioquímicos de referencia, todo hospital de tercer nivel debería ser capaz de realizar la determinación de gasometría, ácido láctico, ácido pirúvico, amonio, ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos, aminoácidos, carnitina total y libre, perfil de acil carnitinas y de sialotransferinas, cromatografía de ácidos grasos de cadena muy larga, cobre, ceruloplasmina, hormonas tiroideas, creatin fosfo quinasa, transaminasas, cromatografía de aminoácidos en plasma, orina y líquido cefalorraquídeo, ácidos orgánicos y mucopolisacáridos en orina, así como es necesaria la disponibilidad de laboratorios de referencia para la determinación de otros estudios bioquímicos más complejos y menos frecuentes en la práctica clínica habitual, como neurotransmisores en líquido cefalorraquídeo, estudio actividades enzimáticas tanto en cultivos de fibroblastos, como en músculo y de biología molecular, para tras orientación inicial poder completar los estudios. Siendo de especial importancia en todos los niveles hospitalarios un adecuado proceso de las muestras biológicas (extracción, conservación y envío)^{27,30}.

Dada esta situación, el papel del pediatra general es incrementar la sospecha clínica de todas estas enfermedades, para lo cual es imprescindible conocer al menos sus características básicas, y debe conocer y poder establecer contacto directo y rápido, con su unidad de referencia, ante la sospecha de una EMH. Con frecuencia, pediatras generales bien formados no se sienten cómodos y dudan qué hacer con los niños y qué decir a las familias de pacientes con problemas metabólicos. Por otra parte las enfermedades metabólicas, consideradas en conjunto, no son tan infrecuentes. Los expertos en patología metabólica son necesarios en tanto cuanto exista un grupo de pacientes que sean mejor cuidados por ellos que por otros especialistas^{25,31}, por tanto es necesaria una estructura de centros de referencia (clínicos y de laboratorio) para el correcto manejo de estos pacientes, pero una importante problemática diagnóstico-terapéutica se puede resumir en que hay pocos pediatras interesados en estas patologías y requiere una dedicación permanente y duradera adquirir cierta experiencia en esta temática²⁷.

INTRODUCCIÓN

Beneficios esperados de las unidades de referencia en enfermedades metabólicas:

- Rapidez en el acceso al diagnóstico inicial y al tratamiento acertado.
- Mejora en la comunicación con la familia sobre el diagnóstico y las consecuencias de la enfermedad.
- Formación de profesionales con adecuado entrenamiento.
- Agilización de los procedimientos para la obtención de medicamentos huérfanos y otros todavía no autorizados.
- Coordinación de la atención multidisciplinar que muchas veces requiere el paciente.
- Colaboración en el desarrollo de protocolos de actuación o guías de práctica clínica para estas patologías.
- Participación en ensayos clínicos y estudios epidemiológicos.
- Facilitar el contacto entre familias con igual patología.
- Necesidad de la realización de un registro de pacientes.

3.4 Diagnóstico, diagnóstico precoz y estrategias diagnósticas

La necesidad de asistencia en patología metabólica aumenta con los cambios experimentados en las necesidades de la población, determinados por los avances médicos, científicos y sociales.

Hay un aumento creciente de la demanda diagnóstica, por el incremento de las exigencias socio sanitarias, marcadas por el acceso generalizado a la información, la participación activa de los pacientes, y sus familias, en el control de las enfermedades, el aumento de las posibilidades diagnósticas y de diagnóstico prenatal, y con las cada vez mejores opciones presentes o futuras de tratamiento. Las posibilidades terapéuticas de algunas enfermedades metabólicas (como las lisosomales, mitocondriales y peroxisomales, como la adrenoleucodistrofia ligada a X por ejemplo), incrementan enormemente la trascendencia de un diagnóstico precoz. Incluso, la recientemente actualizada estrategia de enfermedades raras del Sistema Nacional de Salud, en total sintonía con la recomendación del

INTRODUCCIÓN

Consejo de Europa relativa a la acción en el ámbito de las ER, tiene como segunda línea estratégica la prevención y detección precoz³²⁻³⁴.

La actividad del pediatra experto en patología metabólica no puede estar limitada al diagnóstico, sino que debe ofrecer una amplia disponibilidad y capacidad de actualización, para el manejo crónico de dichas patologías, y de las posibles descompensaciones agudas, así como para realizar asesoramientos genéticos. En la mayoría de las ocasiones, las EMH en la infancia tienen un profundo impacto en la vida de los pacientes y de sus familias.

En el estudio de enfermedades metabólicas se precisa exámenes complementarios, cuyo desarrollo ha sido imprescindible para el estado actual de los conocimientos. Los estudios bioquímicos, de genética, las diferentes técnicas de imagen y la neurofisiología, han revolucionado las ciencias médicas en los últimos años^{25,35-37}. Los constantes avances científicos y la disponibilidad creciente de exploraciones complementarias, exigen a los profesionales un esfuerzo continuado de puesta al día de sus conocimientos.

La modernización de la ciencia médica que se está produciendo en las últimas décadas, no solo responde a los avances científicos que se han ido desarrollando; sino también en cuanto a la relación existente entre el sistema sanitario y sus usuarios, que en España ha quedado plasmado en el desarrollo de leyes específicas como la ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica³⁸. El paciente (o en el caso de la asistencia en edad pediátrica, sus padres o tutores legales) participa de forma activa en el control y seguimiento de su enfermedad. Y, además de a toda la información que le puede aportar su médico de referencia, tiene posibilidad de acceso a una ingente cantidad de documentación e información gracias a las nuevas tecnologías de la información y a las asociaciones de pacientes. Los padres de niños con patologías metabólicas comparten sus experiencias y consejos con otros padres en su misma situación y también están en continua búsqueda de novedades que puedan ayudar a tratar a

INTRODUCCIÓN

sus hijos, a mejorar su calidad de vida o, en los casos sin diagnóstico definitivo, tratar de encontrar una respuesta a lo que les ocurre.

Establecer un diagnóstico etiológico supone un reto para el médico en muchas ocasiones, pudiendo llegar a no alcanzarse, con relativa frecuencia. La principal importancia del diagnóstico etiológico radica en descartar patologías susceptibles de tratamiento; pero también en poder dar un diagnóstico al paciente y a sus familias, establecer el riesgo de recurrencia y poder ofrecer un adecuado asesoramiento genético y de diagnóstico prenatal, e incluso preimplantacional, así como un pronóstico y los planteamientos, en algunos casos, de medidas de prolongación de la vida, más difíciles de establecer en ausencia de un diagnóstico etiológico establecido. Es muy difícil establecer límites y no se dispone en muchas ocasiones de “evidencias científicas” que justifiquen dichos estudios. Creemos que las ventajas potenciales del diagnóstico precoz, incluido el ahorro de más pruebas, y la prevención, probablemente sobrepasan el gasto financiero³⁹. Y obviamente en las estrategias diagnósticas se deben priorizar las enfermedades que tienen opciones terapéuticas.

La aplicación de las nuevas tecnologías en Medicina genera un nuevo dilema ético: ¿Dónde están los límites? Es difícil determinar hasta dónde se debe llegar en la realización de pruebas complementarias, en muchas ocasiones complejas y costosas, principalmente en los pacientes en los que no contamos con síntomas específicos o signos guía.

El aumento de las exigencias sociosanitarias requiere el esfuerzo constante de puesta al día en conocimientos; pero también es necesaria una revisión y evaluación continua del trabajo cotidiano que realizamos así como de las estrategias o algoritmos diagnósticos que empleamos en la práctica diaria, con el fin de encontrar sus posibles deficiencias y proponer líneas de mejora e intervenciones, adaptadas a los rápidos cambios científicos y sociales, con criterios de buena práctica, reduciendo la variabilidad y aplicando los principios de justicia y equidad. Estas intervenciones deben estar orientadas a optimizar la asistencia y a alcanzar un nivel de excelencia en la prestación de los servicios⁴⁰.

INTRODUCCIÓN

Dada la inespecificidad de signos y síntomas de muchas EMH de inicio prenatal o precoz, un diagnóstico precoz precisa estrategias de estudios sistemáticos de forma escalonada, que deben estar en permanente actualización. Las posibilidades diagnósticas aumentan con la disponibilidad de estudios, especialmente bioquímicos y genéticos. Algunas EMH tienen marcadores biológicos específicos que orientan a su diagnóstico (por ejemplo, el patrón sérico de sialotransferrinas o el test de CDT (porcentaje de transferrina deficientemente carboxilada) identifican la mayoría de los defectos congénitos de glicosilación (CDG). El patrón de ácidos grasos de cadena larga la mayoría de las enfermedades peroxisomales). Otros datos bioquímicos permiten identificar muchas EMH (como la enfermedad de Menkes, síndrome de Smith-Lemli-Opitz y síndrome de Lesh-Nyhan entre otras). Sin embargo hay otros casos en los que tras la realización de estudios complementarios seriados e incluso repetidos, no es posible determinar si se trata de una EMH, y puede estar justificado realizar un estudio ordenado y escalonado más amplio, y con pruebas más agresivas (como biopsias cutáneas para estudio de actividades enzimáticas en cultivo de fibroblastos o biopsias musculares, para estudios de cadena respiratoria mitocondrial). Las estrategias deben atenerse al principio de justicia y deben ser aplicadas en todos los casos en los que estén indicadas^{38,39,41}. Dichas estrategias no excluyen en muchos casos el planteamiento individualizado de cada paciente³⁹.

En cualquier caso es necesario el esfuerzo de adaptación a las crecientes exigencias de diagnóstico precoz. Lamentablemente las posibilidades de adaptación de los pediatras expertos en patología metabólica y neuropediatras como colectivo son cada vez más limitadas: somos pocos, con una elevada carga de trabajo asistencial y de adaptación a las crecientes demandas. La oferta pública de empleo, que prima la antigüedad, está en total confrontación con el mejor servicio público, que debe buscar los mejores profesionales con el perfil idóneo. Dichos profesionales precisan una formación específica, remunerada, y de forma ideal con dedicación completa. Tenemos pocas posibilidades de crecer y de mejorar por la ausencia de reconocimiento de las especialidades pediátricas y de planteamiento y planificación de las autoridades sanitarias^{27,39}.

3.5 Recuerdo histórico sobre enfermedades raras

En 1983 se constituyó en los Estados Unidos de América (EEUU) la National Organization for Rare Disorders (NORD), donde se acuñó el término ER.

En los años 90 se constituyó en Europa la EURORDIS (European Organization for Rare Disorders), la Organización Europea para el estudio de las ER⁴², más recientemente se ha creado la FEDER, federación española de enfermedades raras que agrupa a más de 50 asociaciones de pacientes⁴³.

España no ha permanecido ajena a las necesidades de las ER y desde el año 2000, la administración se ha ido implicando progresivamente en la investigación y atención de las ER, principalmente a través de centros del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Inicialmente fue con el Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico (CISAT), que surge en 1996⁴⁴, con la misión de coordinar la asistencia e investigación en el síndrome del aceite tóxico (SAT) y cuyos objetivos principales consistían en la producción de información científica sobre la enfermedad y sus causas, y más específicamente sobre la evolución de la cohorte de afectados por esta intoxicación. Posteriormente, el nombre de este centro fue modificado en 2001, al serle asignado la investigación de ER, pasando a ser denominado Centro de Investigación del Síndrome del Aceite Tóxico y enfermedades raras (CISATER)⁴⁵, con la tarea específica de mantener y apoyar el desarrollo de la investigación, e implantar un programa nacional de investigación en las ER. Entre otras actividades, el CISATER ha publicado el SIERE, primer sistema de información de ER, que se presenta en español, ha impulsado la inclusión de las ER entre las líneas prioritarias de investigación, participa en diversas redes temáticas de investigación cooperativa nacionales y europeas, y ha creado un comité de ética de ER.

La aprobación del Plan de Acción en Enfermedades Raras de la Unión Europea en 1999⁴⁶ y del Reglamento sobre Medicamentos Huérfanos en 2000⁴⁷ supuso en España un nuevo impulso a las ER, que quedaron incluidas como líneas prioritarias en las convocatorias del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del ISCIII, al tiempo que se establecían conexiones entre las asociaciones de

INTRODUCCIÓN

personas afectadas, las sociedades profesionales y los clínicos e investigadores. Surgieron un total de 12 Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Sanitaria (RETICS) relacionadas con las ER y aprobadas por el FIS, de las cuales las de carácter más generalista (REPIER, Red de Investigación Epidemiológica en Enfermedades Raras, INERGEN, Instituto de Investigación de Enfermedades Raras de Base Genética y la Red de Centros de Genética Clínica y Molecular, RECGEN) dieron lugar a un sistema de información epidemiológico y de recursos de diagnóstico genético. También cabe destacar la actividad de la Red de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (REDEMETH) en cuanto a avances en diagnóstico clínico, bioquímico y genético, estudio de las bases moleculares y etiopatogénesis de los EIM, nuevas aproximaciones terapéuticas y estudios epidemiológicos y registros.

En el año 2003, el CISATER pasó a ser el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER)⁴⁸. Con la misión de reforzar la investigación en las ER, cuyos principales objetivos son: identificar unidades clínicas de referencia, establecer una coordinación entre los servicios de salud de las CCAA para asegurar una adecuada asistencia sanitaria, servir de referencia a las estructura sanitaria del Estado, donde, en colaboración con todas las CCAA se realicen actividades relacionadas con estas enfermedades, y realizar un esfuerzo adicional en materia de investigación e información dentro del marco técnico-asistencial. Por tanto el IIER tiene 4 planes de acción: investigación, marco técnico-asistencial, docencia e información.

En noviembre de 2006, se constituyó el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), uno de los nueve consorcios públicos establecidos por iniciativa del ISCIII, y cuyo fin es coordinar y potenciar la investigación biomédica sobre las ER en España. El CIBERER nace con el objetivo de convertirse en un centro de referencia internacional para la investigación de las causas y mecanismos de las ER y proporcionar las bases para realizar una investigación traslacional en beneficio de las personas afectadas por estos trastornos.

INTRODUCCIÓN

Una de las últimas actuaciones con respecto a las ER, ha sido la Ponencia del Senado en 2006, constituida en el seno de la Comisión conjunta de la Comisión de Sanidad y Consumo y de la Comisión de Trabajo y Asuntos Sociales, que durante un año analizó la situación de las personas con ER. La Ponencia puso de manifiesto la necesidad de que todas las iniciativas autonómicas se coordinaran a través de un plan nacional que gestionara todos los recursos asistenciales. En esta ponencia se hace referencia al objetivo de la Administración Central de garantizar la cohesión, la calidad y la equidad del sistema. Así, en 2006, mediante un real decreto se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud (SNS), definen las características que deben reunir las patologías o grupos de patologías cuya prevención, diagnóstico o tratamiento se realice, mediante técnicas, tecnologías o procedimientos incluidos en la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud, en CSUR del SNS⁴⁹.

Por otra parte, en 2009, se crea en Burgos, el Centro de Referencia Estatal (CRE) de atención a personas con ER y sus familiares, creado por la Administración General del Estado, Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO), actualmente adscrito al Ministerio de Sanidad y Política Social, se configura como un centro dedicado a la promoción, desarrollo y difusión de conocimientos, experiencias innovadoras y métodos de atención a personas con ER, y como centro de alta especialización en servicios de atención y apoyo a familias y cuidadores y de promoción de la autonomía personal y la participación social de las personas con dichas enfermedades.

Los fines de este CRE son:

- Promover a nivel estatal y en conexión con otros centros a nivel internacional, el desarrollo, la innovación y optimización de los recursos para las personas con ER y la cualificación de los profesionales que trabajan con estos colectivos.
- Prestar apoyos y servicios de alta especialización que sirvan de referencia a los demás recursos del sector y facilitar información y asistencia técnica a

INTRODUCCIÓN

las administraciones públicas, instituciones, entidades públicas y privadas, profesionales y otras personas interesadas en la atención sociosanitaria y en la participación social de las personas con ER y de sus familias.

- Poner a disposición de las familias y cuidadores y de las personas con ER servicios de orientación y apoyo, servicios de formación y entrenamiento en cuidados, servicios intensivos de rehabilitación, así como servicios de residencia para periodos de descanso^{1,32}.

El ministerio de Sanidad ha elaborado un plan de calidad del SNS, titulado: “Estrategia en enfermedades raras”, entre cuyos objetivos está mejorar la atención de las personas afectas de ER y de sus familiares. Es este documento remarca que aunque las ER son poco frecuentes, al ser potencialmente mortales, constituyen una prioridad en la política de salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Remarca la necesidad de enfoque global en estas enfermedades, con coordinación de la actuación ejercida a todos los niveles, y cooperación en la investigación, diagnóstico, tratamiento y difusión de los conocimientos y recursos sobre las mismas³².

Este documento es un consenso entre el Ministerio de Sanidad y Política Social, el Ministerio de Ciencia e Innovación, las CCAA, las asociaciones de pacientes, las sociedades científicas y personas expertas. Recoge 7 líneas estratégicas de actuación:

- Información sobre ER y recursos disponibles.
- Prevención y Diagnóstico precoz.
- Atención sanitaria.
- Terapias.
- Atención sociosanitaria.
- Investigación.
- Formación.

En conclusión, el documento pretende, en base a la información/evidencia disponible, establecer un conjunto de objetivos y recomendaciones a alcanzar que,

INTRODUCCIÓN

de forma realista y en función de los recursos disponibles y del ámbito de las competencias de las CCAA, contribuyan a mejorar la calidad de las intervenciones y resultados en las ER.

Las principales dificultades a las que se enfrentan las personas afectas de ER son la dificultad de acceso a un diagnóstico precoz, falta de atención multidisciplinar y escasez de información y apoyo en el momento del diagnóstico.

Los principios rectores de la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud son la solidaridad, la equidad y la participación para lograr la reducción de las desigualdades, la promoción de la salud y de los estilos de vida saludables y la calidad de la atención³².

En los últimos años a las ER se les está dedicando una mayor atención por parte de todos los implicados (pacientes, asociaciones, profesionales sanitarios, administraciones y agencias estatales). La creación del Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (IRDIRC) en Octubre 2010 ha propiciado aunar todos estos intereses en objetivos comunes, fijando un plan estratégico con un horizonte en el año 2020 centrado en la búsqueda de nuevos biomarcadores diagnósticos y nuevas opciones terapéuticas. Además, este consorcio incluye otros objetivos orientados a áreas transversales como registros, biobancos, ontologías, aspectos éticos y legales, la historia natural de la enfermedad y el uso de herramientas y tecnologías de alta capacidad para el desarrollo de biomarcadores en las ER. Los registros son herramientas clave para el desarrollo de las ER centrado en la investigación clínica, la mejora de la atención y la salud de planificación del paciente y mejorar los resultados sociales, económicos y de calidad de vida. De hecho, sirven como una herramienta de reclutamiento para el desarrollo de estudios centrados en la etiología de la enfermedad, patogenia, diagnóstico o tratamiento. Los registros son la mejor forma de puesta en común de datos para lograr un tamaño de muestra suficiente para la investigación epidemiológica y/o clínica. En España, hay una necesidad de compartir los datos sanitarios de una manera comparable y útil para el nivel local, regional y nacional con el fin de supervisar, actualizar y difundir la situación de las ER. El origen de

INTRODUCCIÓN

esa necesidad es la existencia de barreras para utilizar la información de salud, tales como:

- El uso insuficiente de los sistemas de información de los médicos y los responsables políticos.
- Aplicación limitada de rutinas estadísticas en los informes de salud.
- Insuficiencia de software disponible en el dominio público.
- Uso insuficiente de los registros médicos, debido a las crecientes preocupaciones de privacidad.
- Falta de enfoques estandarizados para la transmisión segura de datos.

El Registro Español de Enfermedades Raras (SpainRDR) es un proyecto financiado por el ISCIII en el ámbito de la IRDiRC para los años 2012 a 2014 con 2,4 M €. Este proyecto involucra a todos los departamentos de salud de las CCAA, el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) que actúa como coordinador y líder de la red, el Ministerio de Sanidad español, el Centro Español de Referencia de las personas y las familias afectadas por las enfermedades raras (CREER), seis sociedades médicas españolas, cuatro redes de investigación, farmacéuticas y organizaciones biotecnológicas (ASEBIO y FARMAINDUSTRIA), la Federación Española de RD (FEDER) y su fundación (FEDER TELETHON FUNDACIÓN).

SpainRDR pretende desarrollar el Registro Nacional de Enfermedades Raras en España basado en una metodología que combina la interacción de registro de base-poblacional y registros de pacientes orientados a resultados, con los objetivos generales de mejorar la prevención, el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y calidad de vida de las personas afectadas de ER y de sus familias a través de la promoción, el desarrollo de una información de alta calidad, facilitar la implantación de políticas de salud y sociales en el marco de las ER, y promover la investigación traslacional.

Como objetivos específicos: Alinear acciones y procedimientos con la estrategia del IRDiRC, desarrollar la información epidemiológica sobre ER (toma de

INTRODUCCIÓN

decisiones en salud y Estrategia de ER del SNS), generar criterios estandarizados (que incluyan: “minimum data set”(MDS), “common data elements” (CDE), “standard operating procedures” (SOPs) y “quality assessment indicators and procedures” (QInd)), Mejorar el conocimiento sobre clasificación y codificación de ER en el SNS y en los servicios sociales, definir los criterios para la priorización e implantación de una lista de ER de carácter operativo en el marco del SNS⁵⁰.

El Consorcio Internacional de Investigación de Enfermedades Raras (IRDiRC) se promovió en abril de 2011 para impulsar la cooperación internacional en la investigación de las enfermedades raras. IRDiRC propicia la colaboración entre investigadores y organizaciones interesadas en la financiación de la investigación en ER con el fin de lograr dos objetivos principales: ofrecer 200 nuevas terapias para las ER, y disponer de métodos diagnósticos para la mayoría de ellas, ambas cosas en el horizonte de 2020⁵¹.

En 2013, se constituye mediante una orden ministerial del ministerio de Economía, el Biobanco Nacional de ER (BIONER)⁵², adscrito al Ministerio de Economía y Competitividad, a través del ISCIII. Tiene como misión apoyar la investigación nacional e internacional, recopilando y almacenando muestras biológicas de afectados con ER, familiares y controles. Dichas muestras están disponibles para investigar sobre las ER, tanto desde aspectos etiológicos y preventivos como de los orientados a la búsqueda de nuevos tratamientos y factores pronósticos. El BioNER está vinculado al Registro Nacional de ER. Es socio fundador del consorcio Eurobiobank. También participa en SpainRDR.

3.6 Fármacos esenciales y Medicamentos huérfanos

En todos los Sistemas de Salud, se plantea la cuestión de qué tecnologías deberían sufragar para sus usuarios, dado que las necesidades son infinitas, y los recursos limitados. En los procesos de selección, surgen criterios como eficacia, necesidad, prevalencia y coste-eficacia. Estas dificultades son especialmente intensas, cuando se trata de fármacos.

INTRODUCCIÓN

En 1977, la Organización Mundial de la Salud (OMS), trató de dar un consejo a los países, cuando publicó la primera lista de fármacos esenciales. Esto, supuso una verdadera revolución pacífica en salud pública internacional, como guía normativa y soporte técnico, que ha ayudado a los países a establecer un principio de medicina esencial que sirve para salvar vidas, y mejorar la salud de la mayoría de la población, pero solo cuando estos fármacos están disponibles, son asequibles, de buena calidad y apropiadamente usados. Esta lista clasifica los fármacos esenciales en 2 tipos:

- Fármacos centrales: el mínimo de fármacos necesarios para un sistema de salud básico. Definidos como eficaces, seguros y coste-eficaces, para condiciones de salud prioritarias. Seleccionadas sobre la base de relevancias de salud pública, actuales o de estimación futura, y potencial de tratamiento seguro y coste-eficaz.
- Fármacos complementarios: lista de medicinas para enfermedades prioritarias, que son eficaces, seguras, y coste-eficaces, pero o no son necesariamente asequibles o podrían ser necesarios para los servicios de salud especializados.

A la lista de fármacos esenciales se le han identificado 3 finalidades:

- Finalidad operacional: como guía para los legisladores y directores de programas, para identificar los fármacos que requieren una especial atención en términos de producción y acceso.
- Finalidad educacional: para profesionales sanitarios y legisladores, no solo a través de la mejora del formulario de elaboración y utilización del listado de fármacos, si no también a través de la forma en que se eligen a los miembros del comité de OMS encargados de su elección, y se propone fármacos candidatos para el listado.
- Finalidad simbólica: la clasificación como fármaco esencial le confiere un reconocimiento mundial, posición preferencial en el manejo farmacéutico y podría desarrollar políticas asociadas (como inversión en producción o infraestructuras o el establecimiento de sistemas de calidad).

INTRODUCCIÓN

A pesar de que esta selección se desarrolló de forma global, la OMS, promueve su implementación a nivel nacional, donde se invita y anima a los países a desarrollar sus políticas, con el listado de fármacos esenciales adaptados a su situación, recursos y necesidades⁵³.

El proceso de selección de los fármacos esenciales ha evolucionado, pasando de un comité de expertos, que realizaba las elecciones, a veces con poca evidencia científica, a realizar desde 2002, una aproximación a la medicina basada en la evidencia, adoptando la relevancia de salud pública, la eficacia, seguridad y coste-eficacia⁵⁴.

Las ER no se benefician en general de esta política de la OMS, y es a iniciativa de los diferentes gobiernos, que se trata de buscar opciones a enfermedades muchas de ellas sin opciones terapéuticas. Todos los ciudadanos tienen que tener derecho a beneficiarse de la atención de su sistema sanitario, independientemente de la prevalencia de la dolencias que padecen. Incluso hay autores que defienden la elaboración de una lista por parte de la OMS de fármacos esenciales huérfanos⁵³, y denominarlos así, si estos poseen elevada coste-eficacia demostrada. Los análisis coste eficacia, comparan el coste total de una intervención, con su eficacia. Los análisis, posteriormente comparan los ratios coste-eficacia, de las diferentes intervenciones que compiten con los recursos limitados, pudiéndose establecer las prioridades en aquellas intervenciones que dan la máxima efectividad para sus costes totales⁵⁵.

Los medicamentos huérfanos (MH), son productos medicinales que sirven para diagnosticar, prevenir o tratar enfermedades o desordenes que amenazan la vida, o que son muy serios y que son raros. Se les denomina así, por el poco interés que despierta en la industria farmacéutica, en condiciones de mercado normales, la investigación, fabricación y comercialización, de estos productos farmacéuticos destinados a un reducido número de pacientes afectados de ER, principalmente causado por deficiencias científicas, como el pequeño número de individuos afectados para la realización en ensayos clínicos, el pobre conocimiento muchas

INTRODUCCIÓN

veces de la causa o historia natural de la enfermedad, o la ausencia de biomarcadores válidos⁵³.

Para estimular la investigación y desarrollo de los MH, los países han desarrollado legislación, que la incentiva, incluyendo orientación y asesoramiento normativo, exenciones de tasas regulatorias y exclusividad en el mercado.

La primera legislación sobre MH fue llevada a cabo en EEUU en 1983, posteriormente en los años noventa, les siguieron otros países, como Australia, Japón y Singapur. No fue hasta el año 2000, cuando la Unión Europea, estableció su legislación al respecto, mediante un reglamento europeo, que se propuso para establecer criterios de declaración de MH, así como los incentivos para estimular su investigación, desarrollo y comercialización, de estos fármacos para prevenir, diagnosticar o tratar las ER: exclusividad comercial de diez años, asistencia en la elaboración de protocolos, acceso al procedimiento centralizado de autorización de la comercialización⁴⁷.

La “designación huérfana” es un procedimiento legal que permite la designación de una determinada sustancia con potencial terapéutico para una ER, antes de la primera administración en humanos o durante su desarrollo clínico⁵⁶. La “indicación terapéutica” exacta se define por tanto en el momento de la autorización de comercialización.

La designación de un MH, el protocolo de asistencia y la autorización de comercialización son procesos centralizados, pero la evaluación de valor terapéutico, precio y reembolso de estos medicamentos innovadores sigue siendo responsabilidad de cada país miembro. En el caso de la evaluación del valor terapéutico, los estados miembros no tienen la experiencia necesaria para poder evaluarlo. Cada estado negocia el precio por separado con las compañías farmacéuticas. Hay una tendencia por parte de las compañías a empezar a negociar con estados miembros que les conceden el precio más alto, que después se utiliza como precio de referencia en las negociaciones con el resto de países. Los estados miembros retrasan las negociaciones lo más posible para evitar tener

INTRODUCCIÓN

que autorizar el medicamento y pagarlo. Aunque la situación parece favorecer tanto a las compañías farmacéuticas como a los estados miembros, esto no es así. Los estados miembros acaban pagando al final precios más altos por los medicamentos, y por su parte las compañías pierden parte de la exclusividad de mercado por diez años, a causa del retraso de las negociaciones, que llegan hasta los cuatro años.

Para el acceso a los MH, el proceso de toma de decisiones sobre precios y reembolso plantea dificultades concretas, por la escasa frecuencia de su uso. La manera de avanzar es reforzar la colaboración a nivel europeo para la evaluación científica del valor terapéutico (añadido) de los MH. La Comisión se propone crear un grupo de trabajo para intercambiar conocimientos entre los Estados miembros y las autoridades europeas en torno a la evaluación científica del valor clínico añadido de los MH. Esta colaboración podría servir para elaborar informes comunes y no vinculantes de evaluación del valor clínico añadido, con información más amplia y capaz de facilitar las decisiones nacionales sobre precios y reembolsos, sin por ello usurpar las respectivas competencias de las autoridades.

La política de la Unión Europea con respecto a los MH, es un éxito, sin embargo, los países miembros no aseguran el acceso completo a todos los MH autorizados.

Se necesita un mejor sistema de suministro de nuevos medicamentos a pacientes con ER que los necesitan, aun antes de que estén autorizados o puedan ser reembolsados (el denominado “uso compasivo”). Conforme a la legislación farmacéutica existente, la EMA (Agencia Europea del Medicamento) puede emitir dictámenes sobre el uso compasivo de los productos a fin de adoptar un enfoque común en toda la Comunidad.

Las empresas farmacéuticas hacen costosas y prolongadas inversiones con el propósito de descubrir, desarrollar y poner en el mercado tratamientos para las ER. Es preciso que sus inversiones produzcan un rendimiento. No obstante, lo ideal es que también sean capaces de reinvertir sus beneficios en el descubrimiento de otros tratamientos.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de un nuevo fármaco es un proceso complejo, precisa llevar a cabo una serie de fases de investigación, requiere experiencia y habilidades médicas y científicas, así como conocimientos sobre leyes y regulaciones⁵⁷. En general, el tiempo y dinero que suele costar poner un simple fármaco en el mercado, suele suponer una media de 500 millones de dólares y 15 años, y habitualmente este coste suele repartirse entre millones de prescripciones. Para los MH, dedicados a las ER, la distribución de los costes suele ser un desafío, por lo que se incrementa dramáticamente el coste de cada prescripción⁵⁸.

Es los EEUU, desde los años 80, la legislación sobre MH, se ha centrado en los incentivos para hacer más atractiva la entrada en el desarrollo de MH⁵⁷, mediante la aprobación del Acta de Medicamento huérfano de 1983⁵⁹, que establece las vías por las que un nuevo producto farmacéutico, con datos de que ser beneficioso para la profilaxis, tratamiento o diagnóstico de una entidad, identificada por la FDA (US Food and Drugs Administration) como ER (este término en EEUU, está definido como que en todo el país, hay menos de 200.000 personas afectas de dicha enfermedad), pueda recibir la designación de MH. Esta designación, de MH, no significa que la FDA considere efectivo los datos clínicos de ese fármaco, que ese fármaco este ya disponible para uso compasivo o que sea inminente su aplicación comercial. Significa que el sponsor puede acceder de forma provisional a créditos fiscales que le pueden ayudar a sufragar hasta el 50% de los gastos de los ensayos clínicos, exención de tasas de su comercialización y exclusividad de comercialización durante 7 años, cuando tras la designación de MH, recibe la aprobación comercial⁵⁷. Esta normativa está siendo efectiva, con un incremento de las designaciones de MH, de las aprobaciones de MH y de llegada de MH al mercado⁶⁰. Aunque el elevado coste de estos fármacos, ha aumentado los esfuerzos para desarrollar umbrales de rentabilidad⁵⁸. Pero algunas organizaciones nacionales de salud, se niegan a costear MH, que solo muestran mejoras marginales en la calidad de vida de los pacientes afectos⁶¹⁻⁶³.

Sin embargo, a pesar del esfuerzo normativo que se ha realizado para favorecer la investigación por parte de la empresa farmacéutica de MH, muchas ER continúan

INTRODUCCIÓN

sin tratamiento efectivo y seguro, y cuando existen tratamientos disponibles, se encuentran muchos obstáculos para su acceso por los siguientes motivos⁵³:

- Desafíos en la evaluación del grado de relevancia clínica y coste-eficacia: pues la metodología para la evaluación de los MH está todavía en fase experimental, obstaculizando su posicionamiento en la práctica clínica.
- Conocimiento y preparación insuficientes por parte de los profesionales sanitarios, debido muchas veces a la escasa información disponible sobre ER, lo que dificulta su diagnóstico y adecuado manejo.
- Pobres recursos diagnósticos para muchas ER, pues, o no existen o no están disponibles, pudiendo ser el diagnóstico un problema, y por tanto la codificación, validación y reproductibilidad.
- Elevados precios por paciente, siendo un gran problema muchas veces su financiación.

3.6.1 Situación actual con la Distrofia Muscular de Duchenne y ataluren

La distrofia muscular de Duchenne (OMIM#310200)⁶⁴, es una enfermedad neuromuscular severa, causada por mutaciones en el gen de la distrofina, situado en el cromosoma X (Xp22.1-21.1)⁶⁵. Este gen es el gen humano de mayor tamaño conocido, contiene 79 exones, y 11 kb⁶⁶.

Tiene una prevalencia de 21,2 por 100.000 varones en edad escolar⁶⁷.

Según que la mutación que se produzca, respete o no el marco de lectura de la traducción, producirá diferente cuadro clínico:

- La forma severa, o distrofia muscular de Duchenne (DMD), en el que la mutación origina una pérdida del marco de lectura, se pierde la expresión de la proteína distrofina, y por tanto la función de ésta.
- La forma moderada o distrofia muscular de Becker (DMB) (OMIM#300376)⁶⁸, en que la mutación respeta el marco de lectura y se produce menor cantidad de distrofina o una proteína de menor tamaño.

INTRODUCCIÓN

El 80% de las DMD, responde a grandes mutaciones (deleciones, 85%, o duplicaciones, 15%, de uno o más exones).

El 20% de las DMD, responde a pequeñas mutaciones: 25% deleciones menores a un exón, 9% duplicaciones menores a un exón, 14% mutaciones del sitio de splicing y 52% mutaciones puntuales (principalmente mutaciones sin sentido o nonsense, que responden al 10% de los casos de DMD), siendo casi excepcionales las mutaciones de cambio de sentido o missense, y en zonas centrales intrónicas.

Aproximadamente el 60-65% de los casos de DMD responde a deleciones de uno o varios exones. La deleción grande más frecuente es la del exón 45. Las grandes deleciones no son aleatorias, agrupándose el 80% de estas, con especial énfasis en la zona de exones 45-55 o en la zona proximal (exones 2-20). De esta manera, aunque las deleciones en la zona de exones 48-50, presenta diferentes puntos de corte a nivel intrónico, todas estas producirán iguales transcritos.

De las grandes duplicaciones, la más frecuente es la duplicación del exón 2, y al igual que las deleciones, se agrupan en la zona proximal (exones 2-20) o en la zona distal (exones 45-55)⁶⁹.

Un 15-20% a mutaciones puntuales. Cuanto más distales sean estas a nivel del gen, más riesgo de afectación cognitiva. La DMD tiene una tasa relativamente alta de mutaciones nuevas (1 de cada 3 mutaciones es nueva), por lo que muchos pacientes con DMD cuentan con mutaciones únicas⁶⁹.

Los varones hemicigotos, suelen presentar problemas de marcha sobre los 3 años, debilidad muscular progresiva de predominio proximal, pseudohipertrofia de gemelos, con importante elevación de las CPKs, con pérdida de la deambulación autónoma. El EMG con patrón miopático, y la biopsia muscular es confirmatoria.

Las mujeres heterocigotas, suelen ser portadoras asintomáticas, trasmisoras de la enfermedad, pero se ha descrito que hasta el 8% de mujeres portadoras de una mutación en el gen de la distrofina pueden ser sintomáticas, con cardiomiopatía

INTRODUCCIÓN

dilatada, debilidad muscular o afectación cognitiva. Se suele explicar por la inactivación aleatoria del cromosoma X, que realiza toda mujer, y el tanto por cien de cada alelo del gen de la distrofina (sano o mutado) que se expresa en cada tejido, pero esta teoría es insuficiente para explicar el grado de debilidad muscular y el estado fenotípico⁷⁰.

Hasta la fecha, su tratamiento ha sido puramente sintomático: fisioterapia respiratoria, prevención de la escoliosis, medicaciones para la cardiopatía, fisioterapia y uso de asistencia para la deambulación. Situaciones que mejoraban la calidad de vida de los pacientes, pero no modificaba la evolución natural de la enfermedad. Desde los años 90, se han usado los corticoides (prednisona y deflazacort), con diferentes pautas, pues parecen mejorar fuerza muscular y retrasar la pérdida de la deambulación autónoma, sin saber exactamente su mecanismo⁷¹. En los últimos años se están investigando nuevas opciones terapéuticas, que al menos, en un marco teórico, ofrecen alterar el curso natural de la enfermedad:

- La terapia del exón skipping: válido para ciertas deleciones de exones (serviría para el 80% de las deleciones y el 55% del total de mutaciones. Trataría de conseguir una evolución moderada de la DMD, tratando de convertir una DMD en una DMB. Aprovechando el hecho, de que distrofinas internas borradas, pueden ser parcialmente funcionantes, como se observa en la DMB. Mediante el uso de oligonucleótidos antisentido, que se unen específicamente a ciertos exones, y los esconden de la maquinaria de splicing, produciéndose un mRNA, que sigue un adecuado marco de lectura, y por tanto producen una distrofina anómala, pero parcialmente funcional. El exón skipping podría ser aplicable a los exones 51, 53, 45, 44, 43, 46, 50, 52, 55 y 8.
- Terapia que permite leer a través del codón de finalización prematuro (stop codón read-through therapy) con aminoglucósidos o con PCT124/ataluren. Que sería útil para el 10% de las mutaciones. Esta terapia induce a los ribosomas a leer a través de codones de stop prematuros no fisiológicos.

INTRODUCCIÓN

En la DMD, existen mutaciones específicas sin sentido (nonsense), que conducen a codones prematuros de finalización (stop codón).

El ataluren o PCT124, principio activo del fármaco comercializado bajo el nombre de Translarna®, fabricado por el laboratorio PTC Therapeutics International Limited, que se usa para pacientes mayores de 5 años, deambulantes, afectados de una distrofia muscular de Duchenne, causada por una mutación sin sentido (nonsense) en el gen de la distrofina (Xp22.2-21.1). También se está investigando su aplicación a este tipo de mutaciones en la fibrosis quística, y otras enfermedades, como la mucopolisacaridosis tipo I o enfermedad de Hurler.

Tras los estudios de fase 2a, sobre 38 pacientes con DMD durante 28 días, mayores de 5 años y con mutación puntual, sin sentido, en los que se mostraba in vitro que los cultivos de mioblastos de sus biopsias preensayo, en presencia del ataluren, presentaban expresión de distrofina, y en vivo, comparando las biopsias pre y post tratamiento, apreciaron incremento de la expresión de distrofina, cualitativamente en el 33% de los pacientes y cuantitativamente en el 61%, no relacionados a la dosis de ataluren, ni a factores genéticos ni demográficos⁷².

Los estudios fase 2b, sobre 174 pacientes afectados de DMD, con mutación puntual sin sentido, y seguidos durante 48 semanas, comparando de forma ciega, placebo, contra dosis bajas y altas de ataluren, y usando como principal marcador el 6 Minute Walking Test (6MWT o test de 6 minutos caminando), tras demostrar en esta cohorte de pacientes, que se trata de un buen marcador, y tratar de perfilar mejor la historia natural de DMD; los pacientes afectados de DMD menores de 7 años, pueden continuar aumentando la distancia que recorren en el 6MWT durante aproximadamente un año, tras cumplir los 7 años; para estabilizarse, y posteriormente ir decreciendo, siendo la edad del paciente, y la distancia basal de 6MWT, las variables, que pueden indicar el riesgo de deterioro en estos pacientes usando este test. Cuando la distancia que son capaces de recorrer es menor a 350 metros, parecen mostrar un mayor riesgo de deterioro a corto plazo (pérdida deambulación autónoma)^{73,74}. En esta fase, solo se encontraron diferencias que se consideraron CLÍNICAMENTE significativas entre la dosis bajas del ataluren y el

INTRODUCCIÓN

placebo, apreciando un declive menor en el 6MWT de 31,3 metros en las 48 semanas que duró el ensayo, sin ser estadísticamente significativas, pero sí clínicamente relevantes o significativas, sin apreciar efectos secundarios importantes. Pero no se apreciaron diferencias entre las dosis altas de ataluren y el placebo, atribuyeron la falta de eficacia de las dosis altas, a un perfil campaniforme concentración-respuesta del ataluren para a producción de distrofina, y hacen énfasis, en que una pérdida de 30 metros en el 6MWT, expresa un riesgo de pérdida de la deambulación autónoma en los 2 próximos años, y que la máxima respuesta de este tratamiento se esperaría en los pacientes que han comenzado su declive clínico, con la esperanza de mantener lo máximo posible la fase ambulatoria, y que dada la falta de otros tratamientos que modifiquen el curso de la enfermedad, el ataluren representa un importante avance en terapia personalizada basada en la genética, en pacientes con mutación sin sentido⁷⁵.

Con estos datos, el sponsor detuvo inesperadamente el ensayo, dejando a los pacientes enrollados, sin tratamiento⁷⁶.

El Ataluren fue designado MH para DMD por la EMA el 27 de mayo de 2005, recientemente, y tras una evaluación negativa en 2014, y una evaluación negativa por parte de la FDA, la EMA, ha concedido el 31 de julio de 2014, una aprobación comercial condicional válida para toda la Unión Europea, a pesar de la falta de robustez de los resultados realizados en los ensayos clínico, fase 2b, donde se atribuye la falta de diferencias a las dosis altas de ataluren frente al placebo, a la hipótesis dosis-respuesta de perfil en forma de campana, pendiente de la presentación por parte del sponsor de más resultados, y reevaluación por la EMA a finales de 2015, con el objetivo de permitir el más temprano acceso a los pacientes afectados de esta enfermedad progresiva y devastadora, y que carece de opciones terapéuticas, a fármacos que como el ataluren, parecen ofrecer una innovación terapéutica y efectos relevantes en esta ER⁷⁷. Los nuevos resultados que se esperan, son en pacientes deambulantes de más de 7 años que están en la fase declive de la enfermedad, con el objetivo de observar si el ataluren puede retrasar la progresión de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

Esta decisión de dar una aprobación comercial provisional, a pesar de la falta de robustez de los resultados de los ensayos clínicos, ha dejando en manos de los profesionales sanitarios, la decisión de solicitar un medicamento, del que no hay suficiente evidencia de su eficacia, del que a pesar de que no ha mostrado problemas de seguridad, solo ha sido probado en unos 500 individuos, y un total de casi 200 pacientes con DMD en todo el mundo, y que supone un coste aproximado de 200.000€ por paciente y año. Dejando al profesional sanitario entre la espada y la pared, ante unos padres desesperados, presionados por la evolución de una enfermedad lentamente progresiva y sin cura de sus hijos, que incluso afirman que “no hacer nada es aceptar el curso progresivo de la enfermedad de su hijo, y un fallecimiento temprano”, y que “el tiempo es su enemigo”⁷⁶ y el conflicto ético de dar un fármaco extremadamente caro, sin una demostrada eficacia todavía, y sin conocer sus posibles efectos secundarios, sabiendo que el gasto que supone, resta de otros recursos, pues estos son limitados.

Más aun como se desarrollaron los acontecimientos, tras detener el sponsor abruptamente los ensayos clínicos en fase 2b, en marzo de 2010 tras no apreciarse diferencias estadísticamente significativas entre ataluren y placebo⁷⁵.

3.7 Cribado neonatal

3.7.1 Definición

La medicina clínica preventiva actúa principalmente a dos niveles, la prevención primaria y la prevención secundaria. La prevención primaria trata de disminuir la incidencia de una enfermedad, esto es, disminuir la probabilidad de aparición de enfermedades y afecciones. Para ello actúa a nivel prepatogénico de la evolución natural de la enfermedad, antes de su comienzo biológico. Una vez que la enfermedad ya está presente, se pasa al siguiente nivel de prevención, la prevención secundaria, con la que se intenta interrumpir la progresión de la enfermedad ya existente, realizando tratamiento precoz en fase presintomática, ya que en algunos casos, puede mejorar el pronóstico de la afección^{78,79}. El método usado por la medicina clínica preventiva para la prevención secundaria es el cribado.

Los programas de cribado o screening neonatal (“prueba del talón” en lenguaje de la población general) son programas de salud pública de prevención secundaria, que consisten en lograr la identificación en fase presintomática de ciertos estados genéticos, endocrinológicos, infecciosos o metabólicos, que amenazan la vida del recién nacido, mediante el uso de pruebas que pueden ser aplicadas a todos los recién nacidos, y para los cuales, la actuación sanitaria en los primeros días de vida, reduce considerablemente o elimina la morbilidad, mortalidad o complicaciones asociadas. Estos programas de cribado, se basan en principios éticos, garantizando su acceso a todos los recién nacidos, así como el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la patología cribada⁸⁰.

La OMS define el cribado neonatal como la aplicación sistemática de una prueba para identificar a individuos con un riesgo suficientemente alto de sufrir un determinado problema de salud, como para beneficiarse de una investigación más profunda o una acción preventiva directa, entre una población que no ha buscado atención médica por síntomas relacionados con esa enfermedad⁸¹. La última

INTRODUCCIÓN

definición del UK National Screening Committee (NSC) introduce el concepto clave de equilibrio entre beneficios y riesgos, así como el de beneficio entendido como reducción del riesgo y no como garantía de curación o de no aparición futura de la enfermedad. Definiendo el cribado como un servicio de salud pública en el que los miembros de una población definida, que no necesariamente perciben tener un mayor riesgo, o estar afectados por una enfermedad o sus complicaciones, son invitados a someterse a preguntas o pruebas para identificar a aquellos individuos con mayor probabilidad de obtener un beneficio que un perjuicio, causado por las sucesivas pruebas o el tratamiento, para reducir el riesgo de la enfermedad o sus complicaciones⁸².

El objetivo del cribado neonatal consiste en identificar de entre todos los recién nacidos a aquellos individuos que pueden tener alguna probabilidad de padecer una o más de las patologías cribadas, en el contexto de una población aparentemente sana, con el mínimo número de falsos positivos. Los positivos obtenidos en el cribado neonatal, no deben considerarse como diagnósticos, debiéndose confirmar por otros procedimientos diagnósticos.

Los programas de cribado neonatal deben garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos, la información y participación de los padres, la protección de la confidencialidad, el acceso al diagnóstico, el tratamiento y seguimiento de todos los niños afectados por las patologías cribadas^{83,84}.

Los beneficios del cribado se obtienen mediante un diagnóstico precoz preciso, con la consiguiente intervención, que permitirá mejorar el pronóstico en gran parte de los pacientes detectados. En esta fase de evolución, el tratamiento puede ser menos radical. Se podría ahorrar recursos de los servicios de salud por el tratamiento precoz de la enfermedad. Aquellos con resultados verdaderos negativos en las pruebas pueden sentir mayor tranquilidad respecto a esa enfermedad concreta.

El cribado también tiene desventajas y riesgos. Los pacientes en los que la detección precoz no suponga una mejora en su pronóstico sufrirán un periodo de

INTRODUCCIÓN

morbilidad mayor por el adelanto diagnóstico. La detección de anomalías de pronóstico incierto o lesiones precursoras puede derivar en sobrediagnóstico y sobretratamiento. El aumento inicial en los costes es evidente, no sólo por la infraestructura y los recursos materiales y humanos necesarios, sino también por el aumento de la carga que supone para el sistema de salud la confirmación diagnóstica y el eventual tratamiento de los casos detectados. Sin embargo, si se valora en un horizonte temporal suficientemente largo, el programa podría tener un menor coste global, al disminuir la prevalencia de casos graves que exigen una asistencia más frecuente y costosa. Los casos con resultados falsos negativos pueden sentirse falsamente tranquilizados, lo que podría derivar en retrasos diagnósticos ante la aparición de síntomas, y retrasos en las intervenciones adecuadas. Los casos falsos positivos sufrirán un periodo innecesario de ansiedad, el riesgo de efectos adversos asociados a las pruebas confirmatorias y, en el peor de los casos, un tratamiento inapropiado, así como un aumento de los costes. Por último, como en todo acto médico, existen potenciales efectos adversos asociados a las pruebas y al tratamiento^{85,86}.

3.7.2 Características de los programas de cribado neonatal

El programa de cribado neonatal debe ser un proceso continuo y no una prueba puntual⁸⁷, por lo tanto debe estar integrado dentro de un plan más amplio de control de la enfermedad, y debería ser un programa integral que incluya los procesos del cribado, de la confirmación diagnóstica y del tratamiento⁸⁸. Debe existir una estrategia, recomendación oficial o política que al menos defina la prueba diagnóstica, los intervalos y la población diana, así como la estructura que garantice la calidad de todo el proceso. El programa de cribado poblacional, se debe ofrecer activamente de manera sistemática a toda la población diana, dentro de un marco reglado de política sanitaria de salud pública, protocolizada con una adecuada evaluación continua de la calidad y los resultados. Siendo un proceso organizado e integrado en el sistema de salud, donde todas las actividades del programa de cribado están planificadas, coordinadas, monitorizadas y evaluadas dentro de un marco de mejora continua de la calidad, garantizando los principios de eficiencia y equidad⁸⁴.

INTRODUCCIÓN

En 1968, Wilson y Jungner publicaron los criterios que debían cumplir las enfermedades para ser incluidas en los programas de cribado neonatal, basados en la capacidad de poder diagnosticar el proceso en un estadio precoz, y la disponibilidad de un tratamiento aceptable. Y que todavía hoy son considerados como la prueba de oro (gold standard) en la valoración del cribado⁸⁹.

Los criterios clásicos de Wilson y Jungner fueron redactados en 1968 y son⁸⁷:

- La condición debe ser un importante problema de salud.
- Debe haber un tratamiento aceptado para las personas con diagnóstico de dicha enfermedad.
- Debe haber facilidades y centros para el diagnóstico y tratamiento de dicha condición.
- Debe haber una fase latente o sintomática precoz.
- Debe estar disponible una prueba diagnóstica para su detección.
- La prueba debe ser aceptable para la población.
- Debe conocerse la historia natural de la enfermedad, desde la fase latente a la fase sintomática.
- Debe haber un acuerdo establecido en como manejar dicha enfermedad.
- El coste de la detección de casos (incluyendo el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes diagnosticados) debe ser económicamente equilibrado en relación a posibles gastos en la atención médica en su conjunto.
- La detección de casos debe ser un proceso continuo.

Estos criterios, serían una garantía para que se alcance el objetivo principal de este tipo de programas: el máximo beneficio con el mínimo de los costes. Y ha sido la base para la organización de los programas, que deben incluir una vertiente de formación, laboratorios de cribado y centros de diagnóstico y seguimiento⁹⁰. Por otro lado, son pocas las enfermedades que cumplen estrictamente los requisitos clásicos de Wilson y Jungner, adoptados por la OMS para ser objeto de cribado neonatal, pero los avances tecnológicos aplicados al cribado neonatal, asociados al desarrollo del diagnóstico y la incorporación de nuevos tratamientos, que aunque no sean curativos, sí mejoran la calidad de vida

INTRODUCCIÓN

de los pacientes en ciertas enfermedades, han abierto nuevas posibilidades para la incorporación de más patologías en los programas de cribado, provocando grandes cambios en los programas de cribado de España y todo el mundo. Las modificaciones de los programas de cribado deben basarse en el conocimiento actualizado de la evidencia científica, por ello es recomendable realizar cribado de aquellas patologías en las que se demuestra un claro beneficio en la detección precoz para el recién nacido, su familia y la sociedad en la que vive⁸³.

Los criterios clásicos de Wilson y Jungner para la inclusión de enfermedades en los programas de cribado neonatal⁸⁷, han sido revisados posteriormente para adaptarse a las nuevas situaciones^{89,91}. Los criterios actualizados de inclusión de enfermedades en los programas de cribado neonatal en España serían²⁶:

- La enfermedad debe producir mortalidad o una severa morbilidad física y/o mental sin no se diagnostica y se trata precozmente.
- La enfermedad no puede detectarse clínicamente o es muy difícil en periodo neonatal.
- Existe un tratamiento efectivo o paliativo que mejore la calidad y/o expectativa de vida del paciente.
- Debe tener una incidencia relativamente alta (1/10.000-15.000).
- El procedimiento analítico de cribado debe ser rápido, sensible, específico y de coste razonable (eficiente).
- Debe beneficiarse el niño, su familia y la sociedad.
- Deben existir unidades clínicas de referencia para establecer el diagnóstico definitivo y realizar el seguimiento pediátrico, y del adulto.
- Debe existir coordinación entre los centros maternos donde se toma la muestra, el laboratorio que realiza el cribado, el laboratorio que realiza la confirmación diagnóstica, y las unidades clínicas de referencia.

3.7.3 Recuerdo histórico

El cribado neonatal tiene sus orígenes en los años 60, cuando el microbiólogo Robert Guthrie y el bioquímico Louis Wolf desarrollaron métodos sencillos y sensibles, para la detección de entre otras aminoacidopatías, la fenilcetonuria. La

INTRODUCCIÓN

contribución de Guthrie fue mayor que el simple desarrollo del test, pues introdujo un nuevo y revolucionario sistema en la toma de muestras, el papel de filtro, que se ha mostrado como clave para el éxito de los programas de cribado neonatal⁹².

Los beneficios de una dieta exenta de fenilalanina desde los primeros días, en niños afectos de fenilcetonuria, impulsaron una rápida expansión del cribado neonatal. El primer programa de cribado neonatal se inició en Massachusetts en los años sesenta, y posteriormente fue introducido en otros estados de los EEUU, y de Europa, e incorporados en sus programas de salud pública. La OMS, desarrolló y publicó en 1968, con los principios de Wilson y Junger, las orientaciones para la introducción de nuevas enfermedades en los programas de cribado neonatal⁸⁷.

En España, fue en 1968, el profesor Federico Mayor Zaragoza, junto con la Dra. Magdalena Ugarte Pérez, quien inició el primer programa de cribado neonatal, en Granada, y que posteriormente se extendió a todo el país (1969 en Barcelona bajo la dirección de los Dres. Sabater Tobella y Antonio Maya; 1973 en Madrid por los mismos que lo desarrollaron en Granada; 1975 en Murcia por los Dres. Lozano Teruel, Montserrat y Fernández Sánchez; 1978 Santiago de Compostela por los doctores Peña Guitián, Fraga Bermúdez y Alonso Fernández) gracias a, entre a otros, al Plan Nacional de Prevención de la subnormalidad, auspiciado por su majestad la reina doña Sofía⁹³. La fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito son las enfermedades más habitualmente cribadas, pero hay una gran heterogeneidad en cuanto a la introducción de otras enfermedades en los paneles de enfermedades a cribar. Después de una lenta evolución del cribado neonatal, con la inclusión de nuevas enfermedades según el avance del desarrollo técnico, estos programas sufrieron una importante revolución a principios de los años noventa, con la introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en los laboratorios de cribado.

Estos sistemas con una tecnología multianálisis, que posibilita la detección y cuantificación simultánea de más de 50 metabolitos, y permite cribar más de 40 errores congénitos del metabolismo. Permitiendo el paso de un test>un

INTRODUCCIÓN

metabolito>una enfermedad, a un test>múltiples metabolitos>múltiples enfermedades.

La MS/MS está enfocado principalmente hacia el cribado de aminoacidopatías, defectos del ciclo de la urea, acidurias orgánicas y trastornos de la beta oxidación mitocondrial, y se ha convertido en una tecnología de gran importancia en el estudio de enfermedades metabólicas.

Estos avances producen dificultades para la aplicación de los criterios de Wilson y Jungner, pues la evaluación de los costes debe hacerse de manera conjunta, y la evaluación de los beneficios de la inclusión en los programas cribado de enfermedades muy raras es difícil (ya que es posible cribarlas sin costes sobreañadidos), aun con todo, no se cuestiona la introducción en los programas de cribado de esta tecnología, pues está justificada solo con la optimización del cribado de la fenilketonuria y la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), patología que dada su frecuencia ha sido posible demostrar el beneficio de su cribado^{94,95}, no habiendo evidencia del todo clara en la acidemia glutárica tipo 1 y Tirosinemia tipo 1. El conocimiento actual no apoya la inclusión del resto de EMH en los programas de cribado neonatal⁹⁵.

En cuanto a los programas de cribado neonatal se puede hablar de dos grupos de enfermedades, un grupo relativamente pequeño de enfermedades bien conocidas y tratables, que satisfacen los criterios clásicos de Wilson-Jungner para ser incluidas en los programas de cribado neonatal, y otro grupo potencialmente mayor, constituido por enfermedades poco conocidas y algunas sin tratamiento, que sólo cumplen algunos de los criterios. El principal objetivo de la detección del primer grupo es el tratamiento precoz y efectivo del recién nacido afecto. El objetivo, no menos importante, de la detección del segundo grupo sería el avance científico en el conocimiento de la enfermedad, que redundaría finalmente, en el hallazgo de un tratamiento eficaz²⁶.

3.7.4 Situación actual de los programas de cribado neonatal

El uso de la tecnología MS/MS en los programas de cribado neonatal está prácticamente extendido por todos los países desarrollados, presentándose debate sobre el beneficio del cribado de algunas patologías y su inclusión o no en los programas de cribado neonatal.

En los EEUU, con la intención de uniformar los programas de cribado entre los diferentes estados el American College of Medical Genetics (ACMG) publicó en 2005 un documento en el que definió a partir de criterios técnico científicos un grupo de 29 patologías para realizar en los programas de cribado, consideradas primarias (20 por MS/MS), y un segundo grupo de 25 patologías consideradas secundarias (22 por MS/MS) en las que no es tan evidente el beneficio^{96,97}.

Este documento, también ha sido usado para la discusión y elaboración de programas de cribado neonatal en diversos países europeos.

En Europa, el cribado por MS/MS ha ido siendo adoptado por diferentes países, pero de una forma muy heterogénea, no solo en el número de patologías cribadas en cada país, sino también a número de patologías cribadas entre diferente regiones de un mismo país⁹⁸.

Se está haciendo un esfuerzo internacional, con vistas a armonizar los programas de cribado neonatal en Europa, donde se está llevando a cabo un proyecto financiado por la Comisión Europea, titulado: "Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union", con el fin de realizar un análisis exhaustivo de las prácticas de cribado realizadas en cada país miembro, y sentar las bases para el establecimiento de futuras líneas de orientación en esta materia^{99,100}.

Pero aunque sea deseable un número mínimo de patologías para cribar, definidas a partir de criterios científicos claros, los programas de cribado neonatal, no pueden, ni deben ser totalmente uniformes, pues deben estar adaptados al fondo étnico/genético, las costumbres, características sociales, capacidades médicas y situación económica de cada país⁹⁰.

INTRODUCCIÓN

En España, puesto que las competencias en materias sanitarias, han sido transferidas a las Comunidades Autónomas (CCAA), cada una determina de forma independiente las patologías y los procedimientos de cribado para sus programas, lo que depende no solo de las diferencias tecnológicas, sino también de las diferentes políticas sanitarias y económicas en el momento actual, por eso no hay uniformidad de las la enfermedades cribadas, ni de la muestra a tomar (en Galicia, Murcia y Extremadura, toman también orina impregnada en papel de filtro, junto con la de sangre, o que permite realizar un diagnóstico diferencial en un segundo tipo de muestra sin necesidad de solicitar nueva muestra a los padres, lo que disminuye la ansiedad de los progenitores). Hay una gran variedad de patologías cribadas entre las diferentes CCAA, hay 20 laboratorios que realizan programas de cribado (uno por CCAA, excepto Andalucía y Valencia que cuentan con 2, La Rioja usa el de CCAA de Aragón, así como Ceuta el de Murcia, y Melilla el de Sevilla), en todas las CCAA se realiza el cribado de fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito, presentando una cobertura del 100% de los recién nacidos, pero el cribado ampliado por MS/MS, se ha ido incorporando progresivamente sólo en algunas comunidades, cribando hasta 20 patologías. Desde 2000 en Galicia, desde 2007 en Euskadi y Murcia, desde 2008 en Andalucía y Extremadura; desde 2009 en Aragón, desde 2010 en Madrid y desde 2012 en Cataluña, estando introduciéndose en Castilla la Mancha^{26,98}.

Para tratar de evitar esta diversidad, en 2006, el consejo Interterritorial de Sanidad, bajo la dirección del Ministerio de Sanidad, constituyó un grupo de trabajo formado por representantes de las distintas CCAA con el objetivo de realizar un análisis de la situación de las actividades de cribado neonatal en las diferentes comunidades y realizar propuestas de mejora y optimización, realizando un informe en Octubre de 2006^{26,95,101}, que se resumen en:

- Todos los programas existentes, realizan el cribado neonatal de Hipotiroidismo Congénito e Hiperfenilalaninemias. La cobertura para estas enfermedades en España es del 99.7%.

INTRODUCCIÓN

- En 5 CCAA, se realiza el cribado neonatal de Hiperplasia Suprarrenal Congénita, con una cobertura del 24.11% de los recién nacidos en España.
- En 7 CCAA, se realiza el cribado neonatal de Fibrosis Quística, con una cobertura del 30.17% de los recién nacidos en España.
- En 3 CCAA, se realiza el cribado neonatal de Anemia Falciforme y otras Hemoglobinopatías, con una cobertura del 21.67% de los recién nacidos en España.
- En 4 CCAA, se realiza el cribado neonatal de otras aminoacidopatías, con una cobertura del 13.8% de los recién nacidos en España.
- En 3 CCAA, recogen muestra de orina sobre papel, para estudio de aminoácidos.
- En 1 CCAA, se realiza la detección precoz de galactosemia, déficit de biotinidasa y se utiliza la tecnología MS/MS, para cribado neonatal de trastornos de aminoácidos, trastornos de ácidos orgánicos, trastornos de la oxidación de ácidos grasos, con una cobertura del 4.44% de los recién nacidos en España.

Alguna de las conclusiones del documento son:

- Los programas de cribado neonatal en España necesitan una revisión interna. Esta revisión interna debería orientarse hacia la equidad, la eficiencia y la Salud Pública.
- Los niños nacidos en España acceden a diferentes detecciones según su lugar de nacimiento. Sólo el Hipotiroidismo congénito y la Hiperfenilalaninemia son detectados por todas las CCAA.

Entre las propuestas de este documento, destaca la de la creación de un Grupo de Trabajo para abordar en el corto plazo los siguientes temas:

- Definición de criterios a utilizar para incorporar nuevas patologías al cribado neonatal.
- Definir enfermedades a incluir en el cribado de todas las CCAA.

INTRODUCCIÓN

- Homogeneizar los programas, revisando los diferentes componentes de los programas conjuntamente. Definiendo indicadores de calidad y resultados comunes.
- Revisar la situación del almacenaje de muestras y realizar propuestas.

Ni este Consejo, ni el grupo de trabajo volvieron a reunirse posteriormente para seguir trabajando en mejorar, optimizar y consensuar cierta uniformidad en los diferentes programas de cribado autonómicos.

Paralelamente a esta situación la Federación Española de Asociaciones de padres de niños afectados por la fenilcetonuria y otros trastornos del metabolismo decidieron promocionar un debate sobre las notables diferencias del cribado neonatal entre las diferentes CCAA, en un momento, en que algunas de ellas y diferentes países europeos, habían decidido ampliar sus programas. Patrocinaron una reunión en Pamplona en octubre de 2006, con representantes de 15 de las 17 autonomías, del Ministerio de Sanidad, la coordinadora del Consejo Interterritorial y la directora de los Programas de Salud de la Mujer y el Niño de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. Fruto de una serie posterior de reuniones surgió el documento donde plasmaban sus conclusiones, siendo presentado en el Ministerio de Sanidad en marzo de 2010²⁶.

Este documento, es una guía, consenso de varias sociedades científicas, con el fin de uniformizar los programas de cribado neonatal de las diferentes CCAA, titulado: “Programas de cribado neonatal en España: actualización y propuestas de futuro”, que plantea como algunos de sus principales objetivos la necesidad de redefinir los criterios de inclusión de enfermedades en estos programas de cribado, detectar dichas enfermedades, crear registros de pacientes, así como unidades clínicas acreditadas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las patologías diagnosticadas. A pesar de que los programas de cribado neonatal cumplen un importante función, existe una importante distorsión territorial en España, evitando que no exista el principio de equidad en atención preventiva, dependiendo de la comunidad donde nazcan²⁶.

INTRODUCCIÓN

En la 177 Comisión de la Salud Pública, realizada el 15 de diciembre de 2010, se aprobó el documento marco sobre cribado neonatal, con el objetivo de establecer unos criterios que puedan servir de guía a los sistemas de salud de las CCAA para la toma de decisiones estratégicas sobre cribados, así como para establecer los requisitos clave para la implantación de estos programas. De forma que estos criterios estén en sintonía con los aceptados a nivel internacional y por diferentes instituciones y sistemas sanitarios de nuestro entorno, y hayan sido consensuados con todas las CCAA dentro de los trabajos de la Ponencia sobre Cribado dependiente de la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud⁸⁴.

Desde el convencimiento de que la inversión en prevención es siempre coste-efectiva y de que sólo el mayor conocimiento de estas enfermedades permitirá avanzar hacia mejores tratamientos y nuevas estrategias que disminuyan la mortalidad de los afectados por ellas y mejoren la calidad y expectativa de sus vidas, proporcionándoles un mejor estado global de salud, no existen dudas de que es mejor actuar para detectar que esperar a que aparezcan. Los programas de cribado ya tienen una estructura consolidada en nuestro sistema sanitario y por ello la incorporación de nuevas detecciones tiene un coste muy inferior que el que supondría comenzar de cero. Este documento hace un análisis de las principales EMH, y las clasifica como totalmente recomendables para la inclusión en los programas de cribado, y enfermedades recomendadas para su inclusión²⁶.

EMH totalmente recomendadas para su inclusión en programas de cribado neonatal²⁶:

- Trastornos aminoácidos:
 - Hiperfenilalaninemia / Fenilcetonuria.
 - Defectos en la biosíntesis del cofactor tetrahidrobiopterina.
 - Defectos en la regeneración del cofactor tetrahidrobiopterina.
 - Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD).
 - Tirosinemia Tipo I.
- Trastorno metabolismo de ácidos grasos:

INTRODUCCIÓN

- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD).
- Deficiencia primaria de carnitina (CUD).
- Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD).
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD).
- Trastorno de ácidos orgánicos:
 - Aciduria glutárica tipo I.
 - Acidemia isovalérica.
 - Aciduria 3-hidroxi 3-metil glutárica (HMG).
 - Deficiencia de β -cetotilasa.
 - Acidemias metilmalónicas (Cbl A, B, C, D, Mut).
 - Acidemia propiónica.
- Otras enfermedades endocrino-metabólicas:
 - Hipotiroidismo congénito.
 - Síndrome drepanocítico: hemoglobina S y sus combinaciones.
 - Fibrosis quística.

EMH recomendadas para su inclusión en dichos programas²⁶:

- Trastornos en el metabolismo de los aminoácidos:
 - Aciduria argininosuccínica.
 - Citrulinemia tipo I.
 - Citrulinemia tipo II.
 - Homocistinuria (deficiencia de cistationina β -sintasa).
 - Argininemia.
 - Tirosinemias tipo II.
 - Tirosinemias tipo III.
- Trastorno en el metabolismo de los ácidos grasos:
 - Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa Ia y II (CPT Ia, CPT II).
 - Acidemia glutárica tipo II.
 - Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD).

INTRODUCCIÓN

- Deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa (CACT).
- Trastorno de ácidos orgánicos:
 - Metilcrotonilglicinuria.
 - Deficiencia de 2-metil butiril-CoA deshidrogenasa (2MBG).
 - Aciduria 3-metil glutacónica (3MGA).
 - Deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa.
- Otras enfermedades endocrino-metabólicas:
 - Galactosemia.
 - Hiperplasia adrenal congénita.
 - Deficiencia de biotinidasa.

En la actualidad, desde el 1 de septiembre de 2009, en la CCAA de Aragón, se realiza el cribado neonatal de forma sistemática y universal de las siguientes enfermedades¹⁰²:

- Fenilcetonuria
- Hipotiroidismo congénito
- Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit 21 hidroxilasa
- Fibrosis quística
- Galactosemia
- Defectos de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena media (MCAD)
- Aciduria propiónica
- Aciduria isovalérica
- Aciduria metilmalónica por déficit de mutasa
- Aciduria glutárica tipo I
- Tirosinemia tipo I
- Leucinosis
- Defectos del transporte de carnitina

Hasta entonces se realizaba el cribado neonatal de 4 enfermedades, (la hiperfenilalaninemia, el hipotiroidismo congénito, la hiperplasia suprarrenal congénita y la fibrosis quística).

INTRODUCCIÓN

Fue en 1973, cuando se inició el cribado neonatal en Aragón (PKU, Galactosemia, test de meconio y cromatina sexual: en HUMS), el hipotiroidismo congénito, se comenzó posteriormente (1979 en HCU, 1982 en HUMS y en 1996 en bioquímica), en 2003, se comenzó con la detección de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa, y en 2008, la TIR para fibrosis quística, iniciándose en 2009, el programa ampliado por MS/MS, analizándose las enfermedades previamente enumeradas.

3.7.5 Aspectos éticos y legales de los programas de cribado neonatal

Todo programa de cribado neonatal debería garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos (cobertura del 100%), con la participación informada de los padres. De igual forma, se deben garantizar la protección de la confidencialidad y la integración de unidades de seguimiento que aseguren el tratamiento de todas las enfermedades cribadas, como requisitos fundamentales para el cumplimiento eficaz de los objetivos del programa y la obtención de beneficios asociados. En lo que respecta al cribado de enfermedades metabólicas raras, su objetivo principal es facilitar una mayor calidad y expectativa de vida a los niños afectados, teniendo también en cuenta el impacto que estas enfermedades produce sobre los padres, los hermanos e incluso otros familiares. No se debe iniciar el cribado neonatal de una enfermedad si las ventajas de una detección temprana para el neonato no están claramente definidas y sin que haya garantías de la adecuada provisión, a todos los casos detectados, de un diagnóstico, un seguimiento y un tratamiento correctos por parte del sistema sanitario asistencial^{103,104}.

- Todo programa de cribado debe someterse a un proceso de validación que demuestre su eficacia en condiciones semejantes a aquellas en que vaya a desarrollarse en la práctica, advirtiendo que la oferta de intervenciones de cribado cuya eficacia no esté demostrada es maleficente.
- Para garantizar el nivel de calidad adecuado y su mantenimiento, todo programa de cribado debería hacer explícitos los planes de formación continuada de los profesionales que vayan a participar en él.

INTRODUCCIÓN

- Es necesario diferenciar entre la investigación y la intervención, indicando que un programa de cribado en fase de investigación debe expresar claramente este carácter, junto al hecho de que todavía no hay seguridad sobre los beneficios que pueda aportar al individuo que participe.
- Respecto al consentimiento informado, es un deber de los responsables del programa de cribado obtener el consentimiento informado, que tiene que ser por escrito cuando se trate de enfermedades no tratables o no prevenibles, o cuando los beneficios sean escasos o inciertos. Asimismo, si el cribado precisa muestras biológicas, los sujetos deberán ser informados tanto del proceso de recogida como de su almacenamiento. Respecto al consentimiento informado en estas enfermedades consideradas por la OMS como de cribado obligatorio, existen personas contrarias a solicitarlo, ya que la negativa de los padres a realizar el cribado podría perjudicar al niño, mientras que los que apoyan el consentimiento informado expresan su preocupación sobre los resultados de los falsos positivos y la persistencia de la ansiedad y el estigma que puede producir¹⁰⁵.
- Respecto a la controversia del carácter voluntario u obligatorio del cribado neonatal. El informe de la OMS sobre aspectos de genética médica¹⁰⁶ declaró que los recién nacidos deberían tener una especial protección mediante cribado obligatorio, cuando el diagnóstico precoz y el tratamiento presenten claros efectos favorables sobre los resultados, como es el caso de la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito. Según algunos autores, el cribado no debería ser obligatorio si su principal finalidad es la de identificar y aconsejar a los padres de su condición de portadores para futuros embarazos (como es el caso de la distrofia muscular Duchenne)¹⁰⁵. La observancia del principio de autonomía requiere que la participación en un cribado de población sea libre, voluntaria e informada. En el cribado neonatal son los padres o tutores legales quienes toman la decisión de que el recién nacido participe. Dado que se ofrece mayoritariamente el cribado de enfermedades tratables, el principio de beneficencia puede entrar en conflicto con el de autonomía de los padres ya que estos pueden elegir la no participación de su hijo en el cribado,

INTRODUCCIÓN

privándole de los beneficios del tratamiento en el caso de que estuviese afectado por alguna de dichas enfermedades. A pesar de ello la participación en el cribado neonatal rara vez es obligatoria. La incorporación del programa de cribado neonatal a la práctica pediátrica habitual junto con la vía de la persuasión mediante la educación, la información comprensible, honesta y veraz y el consentimiento informado, son el camino para proteger simultáneamente los principios de autonomía y beneficencia¹⁰⁴.

- En el caso de que la prueba de cribado permita la detección de portadores heterocigotos sanos, que por definición, serán sanos y menores de edad, debería informarse antes de realizar el cribado a los padres de esta posibilidad, quienes decidirán si quieren saber o no esta situación. Descubrir la heterocigosis en un recién nacido no tiene para él ninguna consecuencia en materia de salud. Hay un consenso importante en no aplicar pruebas genéticas a menores si no es en beneficio directo para su salud. El principal beneficio es el acceso a la información para la toma de decisiones reproductivas, tanto por parte de los padres como por los futuros adultos. Los daños potenciales serían: la ansiedad derivada de un eventual resultado desfavorable, la discriminación y el estigma de los portadores, una excesiva medicalización, el desarrollo de un "síndrome del niño vulnerable" y detectar una paternidad discordante. Ocultar el resultado a los padres es una posición paternalista que atribuye a los sujetos una incapacidad para manejar información sanitaria importante y viola su derecho a la autonomía, por lo que hay un consenso en que la información debe ofrecerse. Por otra parte, también está cada vez más reconocido ética y legalmente el derecho a no saber, particularmente en lo que se refiere a información genética¹⁰⁴.
- Consentimiento informado e información a los padres, la información aportada deberá mencionar la naturaleza voluntaria de la participación, la validez y la fiabilidad de las pruebas diagnósticas de primer y segundo nivel, la probabilidad de obtener falsos positivos y, por lo tanto, la inquietud a que puedan verse sometidos los padres hasta que se confirme o descarte el diagnóstico. Los resultados falsos positivos y el retraso en la confirmación de la

INTRODUCCIÓN

prueba diagnóstica son factores que causan ansiedad, estrés y problemas psicosociales en los padres que pueden deteriorar la interacción con el recién nacido, por lo que es muy importante que la finalidad y los límites del cribado sean explicados a los padres exhaustivamente, y de antemano y que la prueba de diagnóstico se organice sin retraso¹⁰⁷. También se deberá informar sobre las posibilidades de prevención o tratamiento de la enfermedad una vez diagnosticada y las posibles incomodidades y acontecimientos adversos de las medidas diagnósticas, preventivas o terapéuticas que el programa conlleva. Una información proporcionada correctamente y en el momento adecuado ayuda a muchos padres a comprender la variedad de enfermedades cribadas y el proceso que conlleva, lo que reduce tanto la ansiedad como la insatisfacción con el proceso de cribado¹⁰⁸. Si se está solicitando la participación en un proyecto en fase de investigación, deberá mencionarse también que las incertidumbres no se aclararán hasta que la investigación haya terminado^{103,104}.

- Sobre las muestras biológicas, en un programa de cribado en el que se obtengan muestras biológicas debe informarse a los participantes del procedimiento de obtención y de su procesamiento, así como de las posibilidades de almacenamiento y usos posteriores de las muestras residuales para investigación en biomedicina. Debe haber garantías de la protección de la confidencialidad de sus datos o de la información derivada de la investigación realizada con los mismos. Los dadores de muestras deben poder expresarse libre y voluntariamente sobre el ámbito en el que consiente que sean almacenados y utilizados. Los aspectos éticos concernientes a la creación de bancos de muestras biológicas han sido objeto de otro documento específico del Comité de Ética del IIER¹⁰⁹.

3.7.6 Almacenamiento, retención de muestras residuales, biobancos e investigación secundaria

Los programas de cribado neonatal están basados en valores cívicos de reciprocidad, mutualidad y solidaridad y es un contrato médico-social que debe asegurar el acceso equitativo y universal, la participación informada de los padres, la confidencialidad y la integración en servicios de tratamiento y seguimiento. El

INTRODUCCIÓN

tipo de muestra que se usa, es sangre desecada en papel de filtro del tipo Whatman número 903, debiendo por tanto estas muestras estar sometidas a las regulaciones éticas y legales de las muestras biológicas humanas. Una vez realizados los procedimientos analíticos y entregados los resultados quedan muestras residuales que se almacenan a corto plazo para posible comprobación analítica y para el programa de garantía de calidad; y a largo plazo para investigación, dado su potencial valor científico¹¹⁰.

En general las muestras residuales de estos programas son de buena calidad, dados los requisitos establecidos para su recolección en los programas de cribado¹¹¹ y constituyen una muestra poblacional no sesgada. Son un recurso científico-epidemiológico muy valioso, del que se pueden derivar beneficios potenciales para el bienestar colectivo de la sociedad, pues se pueden obtener resultados relevantes para avanzar en el conocimiento y prevención de enfermedades severas. Las razones para guardar las muestras residuales del programa serían¹¹⁰:

- A corto plazo, la verificación de los resultados analíticos del programa de cribado y aseguramiento de la calidad del programa.
- Desarrollo de nuevas tecnologías analíticas en muestras de sangre seca y de sus aplicaciones.
- Interés para la investigación epidemiológica de enfermedades genéticas, como podría ser la investigación de la presencia de determinados alelos, su frecuencia, distribución en la población y significado biológico.
- Otros estudios clínicos que puedan ayudar a una familia, como el llevar a cabo en la muestra de un paciente fallecido, estudios genéticos para poder dar un diagnóstico etiológico y ofrecer un asesoramiento genético.
- Estudios de salud pública, como por ejemplo: indicadores centinela de vigilancia epidemiológica, como el estudio anónimo no relacionable de la prevalencia de anticuerpos anti-VIH en madres que dan a luz un hijo vivo.

Aunque las muestras biológicas residuales de los programas de cribado neonatal almacenadas en biobancos, pueden ser una enorme fuente para la realización de

INTRODUCCIÓN

investigación, su retención y utilización posterior está sujeta a diferentes conflictos éticos y deontológicos. Las políticas y prácticas sobre su uso varía considerablemente entre países e incluso entre estados de mismos países^{112,113}.

Estas muestras son almacenadas por periodos variables de tiempo, según los países y su legislación al respecto. No existe controversia sobre el almacenamiento, investigación y uso de esas muestras para confirmar los diagnósticos y realizar test, para validar la calidad del programa de cribado acerca de las enfermedades para los que fueron recogidas¹¹⁴.

Las muestras residuales del programa de cribado neonatal, podrían ser una valiosa fuente de información para investigación secundaria: investigación biomédica (especial énfasis en epidemiología genética), estudios de vigilancia de salud (epidemiología de enfermedades infecciosas, estudios poblacionales de exposiciones a fármacos, estudios etiológicos de anomalías congénitas y del desarrollo, epidemiología de agentes ambientales, estudio de nuevas pruebas de cribado...), pues representa una muestra de todos los bebés de una región, de todos los segmentos demográficos y geográficos^{115,116}. Y para investigaciones no médicas¹¹⁴, con finalidades forenses, como fue la identificación del asesino de la ministra de asuntos exteriores sueca¹¹⁷ o su uso en identificación de víctimas en catástrofes, como ocurrió en los incendios forestales de Victoria, Australia, en 2009^{118,119}.

Ya se ha demostrado, que estas muestras de sangre en papel de filtro, son válidas también para la realización de estudios genéticos sobre el ADN genómico almacenado en ellas¹²⁰, incluso con las nuevas técnicas de secuenciación masiva, NGS^{121,122}.

El principal problema y controversia para el uso de estas muestras en investigación secundaria (toda aquella que no tiene nada que ver con el propósito inicial con el que se recogió la muestra), surge de la falta de conocimiento, y permiso, por parte de los progenitores de los niños de los que provienen las muestras, de este posible uso¹¹⁵, lo que incluso llevó a la prohibición en el estado

INTRODUCCIÓN

de Minnesota, por la ley de privacidad genética, al almacenamiento de estas muestras tras el programa de cribado neonatal sin consentimiento expreso, y a la destrucción de más de 5 millones de muestras en el estado de Texas¹¹⁵.

Siendo en relación a estos asuntos (el almacenamiento de las muestras residuales de los programas de cribado neonatal y la investigación secundaria): el consentimiento informado, la confidencialidad, la supervisión ética y la exclusión voluntaria. Los principales pilares que deben contemplarse en la generación de legislación sobre el manejo de las pruebas residuales de los programas de cribado neonatal, y su almacenamiento¹¹⁵. Así, como hacer énfasis en la información a padres y médicos, y transparencia en estos programas de almacenamiento¹²³. Se debe generar la confianza de la sociedad en la ética e integridad de la investigación y en sus beneficios solidarios. Se debe garantizar que se respetarán la privacidad, confidencialidad, el principio de autonomía, los derechos de los individuos, al mismo tiempo que el progreso de la investigación¹¹⁰. Algunos países almacenan estas muestras durante periodos prolongados de tiempo, otros durante un número variable de años, destruyéndose posteriormente la muestras o entregándose a los progenitores del niño al que pertenecen.

En Holanda, desde 2002, tras la realización del cribado neonatal, todas las muestras se almacenan durante un año con fin de evaluar la calidad del programa de cribado neonatal, y posteriormente pueden almacenarse durante 4 años más y usarse para confirmar el diagnóstico y algunas veces para investigación científica limitada como estudios de prevalencia de enfermedades. En el momento de recoger la muestra, los padres pueden marcar en una casilla, que se niegan a este almacenamiento y uso de 4 años más. Todas las muestras se destruyen a los 5 años, aunque desde 2005, los genetistas están defendiendo el uso secundario de estas muestras y su almacenaje durante al menos una o dos generaciones (30 años) para monitorizar frecuencias alélicas¹²⁴.

Dinamarca, almacena todas sus tarjetas del programa de cribado neonatal desde 1982 a -20°C , con una regulación legal adecuada, y recogiendo como fines de este almacenamiento:

INTRODUCCIÓN

- Diagnóstico y tratamiento de los EMH en periodo neonatal, incluyendo documentación, repetición de pruebas, garantía de calidad, y estadística y mejora del programa de cribado.
- Uso diagnóstico, en edad más tardía, previo consentimiento informado.
- Uso legal, tras orden judicial.
- Posibilidad de uso en investigación, previa aprobación de los organismos pertinentes (Comité Científico-ético danés, Agencia de protección de datos danesa y el Comité directivo del biobanco)¹²⁵.

En España, en la actualidad la situación respecto a las muestras no es uniforme, a causa de que los programas de cribado dependen de las políticas de las CCAA. Las muestras por lo general se obtienen de las maternidades de los hospitales, en los hospitales infantiles o en los centros de salud. Estas se remiten por correo o mensajería al laboratorio del centro del cribado neonatal. La participación en los programas de cribado neonatal se realiza sin el consentimiento explícito y documentado de los padres en toda España, similar a la mayoría de los programas y países, lo cual se justifica sobre la base de que cuando una enfermedad es tratable, el recién nacido tiene derecho a acceder al cribado y a ser tratado. En caso de negativa de los padres se recomienda documentarlo. No obstante, el interés del niño es capital en estos programas, y su derecho a ser tratado debe ser protegido, por lo que aunque los programas no son obligatorios, deben extremarse las medidas informativas y de todo tipo para evitar los rechazos. La consideración es muy distinta cuando el programa ofrece el cribado de enfermedades no tratables o cuando los beneficios son limitados o inciertos; en este caso hay un consenso general en que el consentimiento debería ser explícito. En ausencia de un consentimiento documentado y a fin de garantizar la participación informada de los padres, la práctica habitual es darles un boletín informando sobre las pruebas que se le van a realizar a su recién nacido. Sin embargo, no consta en él ninguna información sobre la retención, almacenamiento y usos futuros de las muestras residuales una vez se han realizado los análisis pertinentes y se les han comunicado los resultados. Tras una encuesta realizada en 1999 por el Comisión de Errores Metabólicos Congénitos de la Sociedad

INTRODUCCIÓN

Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), había unos 3.000.000 millones de muestras almacenadas, con un periodo de almacenamiento variable entre centros, entre 1 y 26 años. En la actual guía, se recomienda un almacenamiento a corto plazo de las muestras de un mínimo de 2 meses y un máximo de un año, y su posterior retención entre 10 y 20 años, estando las muestras codificadas, y procediéndose posteriormente a su destrucción de forma controlada, mediante incineración documentada, recomendando a todos los centros de cribado neonatal en España la redacción de un protocolo del destino de las muestras, que recoja, si se decide retenerlas, las condiciones de almacenamiento (temperatura, ubicación y espacio físico), su duración, sistema de ordenamiento y grado de identificación (anonimizadas irreversiblemente, codificadas o identificadas). La cadena de custodia y de la información que se les pueda asociar. Las finalidades de almacenamiento de las muestras (únicamente investigación biomédica) y las condiciones de cesión a terceros, (únicamente a proyectos previamente aprobados por un Comité de Ética) y si se piden muestras con información asociada, nueva revisión y aprobación por el Comité de Ética al que se acoja el centro de cribado. El sistema para garantizar que los padres estén informados de la retención y almacenamiento de las muestras con finalidades de investigación y de sus derechos para oponerse a ello y pedir su destrucción cuando lo deseen (Documento de Consentimiento informado. Nota informativa en el material que se entrega a los padres). Este documento anexo debe haber sido revisado y aprobado por el Comité de Ética del Centro y comunicado a las Autoridades de Salud Pública¹¹⁰.

3.7.7 Registros

Los registros de casos son herramientas de extraordinaria utilidad como fuente de conocimiento de determinados problemas de salud, especialmente en aquellas patologías en que la baja incidencia favorece la dispersión de la información, como ocurre en las EMH. La implantación de un registro de casos cubriría las necesidades informativas respecto de la incidencia, la evolución, la supervivencia y otros aspectos relacionados con el cribado de enfermedades metabólicas en el periodo neonatal. Para ello, el registro debería recoger los datos de todos los

INTRODUCCIÓN

nuevos casos, realizar un seguimiento activo de los mismos y disponer de un sistema de recuperación de la información con fines asistenciales, docentes y de investigación. Respecto al seguimiento, deberían establecerse una serie de indicadores, específicos de cada patología, que permitiesen vigilar la evolución de los pacientes afectados de EMH, así como instrumentos de medida para valorar la eficacia de las medidas terapéuticas instauradas. Pero para su elaboración se deben respetar los principios éticos, como expresión del respeto a la dignidad del ser humano, y cumplir las obligaciones legales vigentes¹²⁶.

3.7.8 Direcciones de futuro en España

En este momento, hay una evidente distorsión territorial a causa de las CCAA, que impiden que se cumpla el principio de equidad entre nuestros recién nacidos, siendo diferente el programa de cribado al que se someten, dependiendo de la CCAA donde ven la luz. Por no hablar del importante malgasto de recursos económicos que supone en contar con 20 centros de cribado neonatal en el territorio nacional, impidiendo a estos contar con el mínimo número de muestras recomendado por la guías, y evitando destinar recursos a otras áreas. Es importante señalar que el resultado del análisis económico se basa en la utilización de entre 50.000 y 60.000 muestras por año y cada unidad tecnológica de MS/MS y que es prácticamente nula la probabilidad de ahorro de costes con volúmenes inferiores a 20.000 muestras^{127,128}.

Por lo tanto resulta prioritario elaborar una cartera de servicios en el cribado de EMH basado en la evaluación sistemática de su efectividad y eficiencia social, así como homogeneizar diferentes aspectos de los programas de cribado neonatal en España, definiendo criterios comunes respecto a variables de resultado, índices de control de calidad, almacenamiento de muestras y la incorporación de nuevas patologías al cribado⁹⁵.

Importante en los programas de cribado es el correcto almacenamiento de las muestras residuales, por lo que se antoja crucial, la existencia de políticas y procedimientos que las protejan de una utilización inadecuada.

INTRODUCCIÓN

También resulta importante la implantación de registros de pacientes con diagnóstico confirmado de EMH con fines asistenciales, docentes y de investigación, que aglutinen toda la información respecto de la incidencia, evolución, supervivencia y otros aspectos relacionados con el cribado de enfermedades metabólicas en el periodo neonatal⁹⁵.

El cribado debe garantizar completamente la detección de todos los casos de la patología cribada y minimizar al máximo el tiempo necesario para llegar al diagnóstico correcto, tanto si es positivo como negativo. Es preciso, además, proporcionar una información clara y de calidad sobre todo el proceso del cribado neonatal, evitando de esta manera el miedo y la ansiedad de los padres, informando también sobre los falsos positivos, la consanguinidad, las enfermedades recesivas, etc.

3.8 Nuevas tecnologías y nueva orientación de la práctica médica

La reciente aparición de nuevas tecnologías a nivel de la bioquímica (MS/MS) y de la genética (Next Generation Sequencing (NGS)), aplicadas a la medicina, están cambiando la forma de la práctica clínica habitual.

El MS/MS ha permitido la valoración de varios metabolitos diferentes partiendo de una única muestra biológica, sin incrementar los costes. Hasta la fecha eran las limitaciones tecnológicas las que determinaban que enfermedades podían introducirse en el cribado neonatal. También esta técnica disminuye de manera notable el número de falsos positivos, lo que ayuda a reducir costes, al disminuir repeticiones de analíticas dudosas, y a disminuir la ansiedad que produce en los progenitores este proceso. La logística basada en cálculos de coste/beneficio se basaría en la disponibilidad de un centro de MS/MS por cada 100.000 recién nacidos vivos. Aunque una tecnología como el MS/MS asociada a los programas de cribado implica también un aumento de los costes, al precisar de apoyo tecnológico adecuado para la interpretación, evaluación y seguimiento de los resultados, así como personal entrenado en aspectos clínicos y de laboratorio, más cuando el número de diagnósticos positivos para EMH se verá incrementado

INTRODUCCIÓN

con estas técnicas en los programas de cribado neonatal de forma progresiva^{129,130}.

Es de suma importancia tener protocolos estandarizados de la técnica MS/MS, desde el momento de la toma de la muestra, a los puntos de corte adecuados para cada metabolito, con el fin de reducir al máximo los falsos positivos y disponer de una adecuada sensibilidad y especificidad en la detección de los EHM¹²⁹.

Desde que se dispone del MS/MS se ha incrementado notablemente el número de patologías que se pueden cribar en los programas de cribado neonatal, la cuestión es, si se deben cribar enfermedades que no tienen un tratamiento eficaz. Los resultados positivos deben ser referidos a centros especializados, con profesionales entrenados en su manejo, y ofrecer un tratamiento, lo que puede suponer un esfuerzo logístico y financiero. También se debe tener en cuenta, que de los pacientes diagnosticados de la enfermedad, una proporción no serán sintomáticos, por tanto a estos pacientes, se les debe asegurar seguimiento, tratamiento y monitorización durante al menos los primeros años de vida.

Además, la optimización de recursos es el único camino para posibilitar la incorporación de las nuevas y cada vez más costosas técnicas en el mundo de la medicina, atendiendo para su incorporación a la densidad de natalidad y no a motivos de otra índole¹³⁰.

Con respecto a las nuevas técnicas de secuenciación masiva, la nueva tecnología, nos permite en una única analítica, realizar el estudio simultáneo de múltiples genes, incluso todo el exoma, a unos costes y tiempos mucho más reducidos de lo que nos permitía la técnica de secuenciación Sanger, permitiéndonos realizar diagnósticos genéticos mucho más tempranos¹³¹. Incluso, en pacientes sin diagnóstico nos permite escaneos de todo su exoma clínico (CES) o de su exoma completo (WES). Lo que en algunos casos nos llevará a un diagnóstico etiológico, y otros casos nos podremos encontrar con alteraciones genéticas que nada tienen que ver con el cuadro clínico, y que hay que interpretar, siguiendo en esta situación, incluso cuestiones éticas, sobre la información de hallazgos genéticos

INTRODUCCIÓN

incidentales que nada tenían que ver con el motivo que llevó a solicitarlo, planteándose incluso, la realización de nuevos consentimientos informados, preprueba, en los que se explica esta posibilidad y si se quiere o no conocer dichos resultados no buscados, una vez se realice el estudio.

3.9 La Europa de las Naciones y el Estado de las Autonomías y desafíos al sistema sanitario

Con respecto al cribado neonatal, y la MS/MS, los estudios costo beneficio estiman que sería suficiente contar con un MS/MS cada 100.000 recién nacidos vivos¹³⁰, al menos, la utilización de entre 50.000 y 60.000 muestras por año y cada unidad tecnológica de MS/MS y que es prácticamente nula la probabilidad de ahorro de costes con volúmenes inferiores a 20.000 muestras^{127,128}, y la implantación de estos instrumentos se debería haber realizado atendiendo a densidad de natalidad y no a motivos de otras índole. Para toda España, sería suficiente con 4 centros de laboratorio dotados con MS/MS, y no con 20 centros como ocurre en la actualidad, más cuando cada CCAA, desde la transferencia de las competencias de sanidad, legisla y asigna recursos a su antojo, lo que hace que haya 17 programas de cribado neonatal diferentes, siendo distintos según las CCAA de nacimiento, rompiendo el principio de igual y equidad.

Además, esto supone un importante sobrecoste económico, al duplicar servicios que funcionan por debajo de sus posibilidades reales, lo que impide la asignación de partidas presupuestarias a otros fines.

Hay que tener en cuenta que las necesidades son ilimitadas y los recursos disponibles son limitados, es importante una asignación de recursos responsable y justa.

Otro importante desafío es el coste de los tratamientos, la estrategia de los laboratorios farmacéuticos, que tratan de conseguir el máximo beneficio, y que sacan tratamientos, lanzando a las asociaciones de pacientes contra el sistema sanitario y el ministerio, reclamando unos fármacos (casos recientes de tratamiento de hepatitis C crónica, o el ataluren en caso de la distrofia muscular de

INTRODUCCIÓN

Duchenne con mutación sinsentido) todavía sin precio negociado, en unos casos, o sin eficacia probada en otros.

4 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La organización asistencial en las enfermedades metabólicas, como en el resto de disciplinas, debe basarse en las necesidades reales de la población.

Una de las prioridades del Sistema Nacional de Salud es “conocer la utilización de los recursos disponibles... para que sea posible la planificación, programación y evaluación de las prestaciones ofertadas a la población...”¹³².

La puesta en práctica de una adecuada atención al paciente pasa por un proceso de recogida de datos y su posterior análisis, que permitan conocer las necesidades de salud de la población. Estudios epidemiológicos sobre la utilización de los sistemas de salud y morbilidad de las diferentes entidades nosológicas son una herramienta útil para realizar una adecuada planificación sanitaria y la OMS recomienda su realización¹³³. Además de un adecuado reparto de los recursos, los estudios epidemiológicos que investiguen las patologías metabólicas hereditarias también pueden contribuir al desarrollo y estudio de la especialidad, a conocer las necesidades de especialistas y cuáles son los puntos que se deberían reforzar en su formación, que también varían con el tiempo, según los avances científicos y las necesidades de la población.

Dada la dificultad de realizar estudios epidemiológicos, nos vamos a centrar en la experiencia de la patología atendida en la Unidad de Metabolismo del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet.

Hay pocas referencias bibliográficas que analicen la demanda asistencial de la patología metabólica planteada de forma global¹³⁴⁻¹³⁶, pues la mayoría de las publicaciones se centran en revisiones de patologías concretas¹³⁷⁻¹⁴².

Por otro lado, los avances en los métodos diagnósticos y terapéuticos, y el nivel de exigencia personal, familiar y social, ocasionan cambios en las demandas de atención a los profesionales sanitarios. Con las nuevas técnicas diagnósticas, como el MS/MS y los programas de cribado neonatal ampliados, cada vez se diagnostican más enfermedades metabólicas, incluso antes de ser sintomáticas, lo que obliga a contar con profesionales familiarizados con el manejo de estas enfermedades poco frecuentes. Más, cuando además, enfermedades antes

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

incurables, cuentan con cada vez más opciones terapéuticas, muchas veces caras (terapias de sustitución enzimática, trasplantes de progenitores hematopoyéticos, terapias génicas...)

Nuestro trabajo va a centrarse, dentro de las enfermedades raras, en las enfermedades metabólico-hereditarias o errores innatos del metabolismo, para tratar de aportar datos que puedan ayudar a su mejor conocimiento, así como poder conocer en un periodo de tiempo de 2 años (entre el 1 de septiembre de 2008 y el 31 de agosto de 2010), que enfermedades metabólicas se atienden en nuestro medio, que enfermedades metabólicas diagnosticamos, y la evolución que tienen. También se analizarán dichos datos en el periodo del 1 de septiembre de 2008 al 31 de julio de 2015.

Con este trabajo, se pretenderá aportar algo de luz en este grupo de enfermedades poco frecuentes, y muchas veces olvidadas, así, como el conocimiento de la patología metabólica de nuestro área de salud nos podrá ayudar a:

- Adecuar la atención médica a las necesidades asistenciales especiales de esta patología.
- Planificar necesidades estructurales y personales.
- Promover medidas preventivas y terapéuticas para la salud adecuadas.
- Contribuir al desarrollo de esta subespecialidad pediátrica.

5 HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS DE TRABAJO

En la Unidad de Metabolismo del servicio de Pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza se está atendiendo adecuadamente a los pacientes controlados, basados en el trabajo en Equipo con otros profesionales y herramientas como la base de datos, los protocolos y las hojas de información. Dicha atención está en permanente evolución, adaptándose a los continuos avances técnicos, científicos y sociales.

6 OBJETIVOS

OBJETIVOS

6.1 Objetivos generales

El objetivo de este estudio es conocer las características de la demanda asistencial de las enfermedades metabólicas hereditarias en la Unidad de Metabolismo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza durante un periodo de 2 años (del 1 septiembre de 2008 al 31 de agosto de 2010) para lo cual se va a realizar un estudio descriptivo de la misma.

Posteriormente se comparan los datos de ese periodo (09/2008 a 08/2010), con la demanda asistencial reflejada en la base de datos desde su creación (septiembre de 2008) hasta julio de 2015, con el fin de ver la tendencia de la demanda asistencial de la patología metabólica, y tratar de adaptarnos a las necesidades asistenciales que han ido surgiendo.

6.2 Objetivos específicos

- Contabilizar el número de pacientes que ha sido valorado en la consulta de metabolismo.
- Realizar un análisis de los motivos de consulta.
- Realizar una distribución de las patologías y la frecuencia de cada una de ellas.
- Valorar los datos más significativos de la anamnesis y exploración física.
- Tras la realización de este estudio pretendemos comparar los datos recogidos en la base de datos (motivos de consulta, diagnósticos y pruebas complementarias) del periodo 09/2008-08/2010, con la base de datos actualizada a fecha de julio de 2015, donde se ha seguido recogiendo la asistencia de la consulta, para tratar de evaluar tendencias, y la posible influencia de las nuevas técnicas diagnósticas bioquímicas y/o genéticas en la demanda asistencial. Se analizarán la evolución de los motivos de consulta, diagnósticos y pruebas complementarias realizadas.

Su conocimiento, nos permitirá de forma secundaria adecuar la atención clínica a las necesidades asistenciales, planificar las necesidades estructurales y promover medidas preventivas y de educación para la salud.

7 MATERIAL Y MÉTODO

7.1 Población a estudio

La población diana estará constituida por todos los pacientes, incluyendo a niños y adultos, que tienen en común presentar trastornos neurometabólicos y/o enfermedades heredo degenerativas, o sospecha de poder padecerlos, que han sido evaluados por la Unidad de Metabolismo del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, durante el tiempo que dure el estudio (la recogida de datos de los pacientes se efectuó entre el 1 septiembre de 2008 y 31 de agosto 2010). Servicios de referencia para Aragón, La Rioja y Soria. Con posterioridad a la recogida de datos para el estudio, la base de datos se ha usado como herramienta de apoyo asistencial a la consulta de metabolismo, por lo que se han seguido recogiendo y registrado todos los pacientes que han sido valorados en la consulta de metabolismo, por la titular de la misma (Dra. MC.G.J.).

Se recogió toda la actividad asistencial desarrollada en el ámbito de la patología metabólica hereditaria a través de:

- Las consultas externas de Metabolismo (cuya asistencia desempeña la Dra. MC.G.J., y hasta diciembre de 2009, también el Dr. A.B.V.) y Neuropediatría (atendida por los Dres. J.L.P. y J.L.P.S.).
- Los pacientes valorados durante su ingreso hospitalario, por padecer o sospechar EMH, con independencia de que después hayan precisado o no controles posteriores en la consulta.

Los pacientes incluidos a estudio provienen principalmente de:

- El programa de cribado neonatal de la comunidades autónomas de Aragón y la Rioja, así como de la provincia de Soria.
- Las derivaciones desde el resto de las consultas externas del servicio de Pediatría del hospital Universitario Miguel Servet.
- Las derivaciones desde la hospitalización del servicio de Pediatría del hospital Universitario Miguel Servet.

MATERIAL Y MÉTODO

- Las derivaciones desde la unidad de Urgencias del servicio de Pediatría del hospital Universitario Miguel Servet.
- Las derivaciones de los pediatras de centros de atención primaria de toda la red asistencial de Zaragoza.
- Las derivaciones desde los servicios de Pediatría de los Hospitales del área de referencia pediátrica de:
 - Zaragoza (hospital Clínico Universitario Lozano Blesa).
 - Huesca (hospital General San Jorge).
 - Calatayud (hospital Ernest Lluch),
 - Barbastro (hospital de Barbastro).
 - Teruel (hospital Obispo Polanco).
 - Alcañiz (hospital de Alcañiz).
 - Soria (complejo hospitalario de Soria).
 - Logroño (complejo hospitalario San Millán-San Pedro).
 - Calahorra (fundación hospital de Calahorra).
- Y más raramente provenientes de servicios de adultos y de otras comunidades autónomas.

El trabajo se centrará únicamente en la asistencia clínica metabólica, aunque en la Unidad también se llevan a cabo otras actuaciones que repercuten en la misma, como la elaboración y revisión continua de protocolos de actuación en la asistencia en Urgencias¹⁴³⁻¹⁴⁷, lo que permite reducir la variabilidad de la práctica médica y mejorar la asistencia gracias a una buena orientación desde que el niño con patología metabólica o sospecha de padecerla, es atendido en la Urgencia. La colaboración en ensayos multicéntricos (Ensayo clínico con kuvan[®] (dihidrocloruro de sapropterina) en pacientes afectos de hiperfenilalaninemia; Ensayo clínico con triheptanoina en pacientes afectos de trastornos de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga). O la labor formativa de médicos internos residentes de pediatría, y de pediatras con formación en metabolismo y neuropediatría.

En el estudio se recogerán todos los datos de interés conocidos de cada uno de los casos hasta el momento de finalizar el estudio. El grupo de pacientes a estudio

MATERIAL Y MÉTODO

se obtendrá de los registros de la Unidad de Metabolismo. Se incluyen todos los pacientes controlados en consultas externas de Metabolismo o valorados por dicha Unidad durante su ingreso hospitalario.

7.2 Método

Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo de la actividad asistencial realizada sobre pacientes con enfermedad metabólica o en sospecha de padecerla por la Unidad de Metabolismo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza entre 1 de septiembre de 2008 y el 31 de agosto de 2010, desde un punto de vista diagnóstico.

Para ello se ha creado una base de datos informatizada específica para esta consulta, con el programa Microsoft Access[®] 2000, basada en la estructura de la base de datos con la que cuenta la Unidad de Neuropediatría, desde su puesta en funcionamiento en 1990, base de múltiples trabajos y revisiones¹⁴⁸⁻¹⁵² pero adaptando los campos a las necesidades y peculiaridades de la patología atendida en la Unidad de Metabolismo.

Los datos de los pacientes durante este periodo serán introducidos únicamente por el investigador principal, revisando historia clínica, informes de alta y registros que pudiera tener en la base de datos de la Unidad de Neuropediatría.

Los datos de los pacientes ya introducidos, se van actualizando cada vez que el paciente presenta una nueva valoración, resultado o ingreso. La base de datos está en continua evolución, adaptándose a los cambios que se van produciendo tanto en los pacientes, como a nivel diagnóstico (nuevos diagnósticos o enfermedades), científico (nuevas pruebas complementarias, como el tándem masas, las técnicas genéticas...) o social (introducción del cribado neonatal ampliado). Lo que hace necesario que, siempre que se introduzca alguna modificación en estos campos, se realice una actualización de todos los registros introducidos hasta esa fecha, teniendo en cuenta ese nuevo parámetro.

Además una vez concluido el estudio, se pretende continuar actualizando dicha base de datos con los nuevos pacientes que se vayan valorando posteriormente

MATERIAL Y MÉTODO

(la introducción de datos a partir de septiembre de 2010, se realiza por la titular de la Unidad de Metabolismo MC.G.J.), con el objetivo de poder valorar el volumen y características de los pacientes atendidos, así como las tendencias en la demanda, y la influencia de las nuevas técnicas diagnósticas, con el devenir de los años.

Se trata de un estudio de casos, introduciendo todas las interurrencias de cada caso, independientemente del lugar y momento en el que se producen, hasta el momento de realizar la última modificación en la base de datos en septiembre de 2010. Se consideran todos los motivos de consulta, los diagnósticos y exámenes complementarios de la historia de cada paciente. Los exámenes complementarios se tienen en cuenta independientemente de cuándo y dónde se hicieron y de quién sea el profesional que los haya indicado.

Para el análisis estadístico de los datos de forma confidencial, estos serán exclusivamente conocidos y manejados por el investigador principal, se aplicará un método de codificación como procedimiento de disociación de datos, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable¹⁵³. Se usará como código un número, el orden de entrada del registro en la base de datos, siendo un campo autonumérico y no duplicado.

7.3 Estructura de la base de datos

Los principales datos recogidos en la base de datos son los siguientes

- DATOS DE FILIACIÓN: apellidos, nombre, número de historia clínica, sexo, fecha de nacimiento.
- FECHAS Y EDADES: Fecha de la primera valoración en la unidad de metabolismo y edad en ese momento, así como fecha de la última visita, y edad en ese momento. Edad al diagnóstico de la enfermedad metabólica hereditaria.
- PROCEDENCIA: Cribado neonatal, Urgencias, Neonatal, UCI, Hospitalización, Consultas Externas del hospital, Huesca, Barbastro, Calatayud, Teruel, Alcañiz, Logroño, Soria, Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, otros, Traumatología, Oftalmología, Hospital Clínico Universitario, Jaca, Calahorra, Psiquiatría,

MATERIAL Y MÉTODO

Neuropediatría, Primaria, Otras comunidades, Medicina interna (Dr. Civeira), Estudio familiar.

- CONTROL ACTUAL: referido al momento de introducir la última modificación en la base de datos. Se contemplan las siguientes posibilidades: Sigue control, Alta, No vuelve, Exitus, Control por otra especialidad, Traslado, Paso a control por unidad adultos.
- ANTECEDENTES FAMILIARES: antecedentes familiares de enfermedades metabólicas hereditarias, neurológicas u otras patologías.
- VARIABLES DE ANTECEDENTES PRENATALES, PERINATALES Y EN PERIODO NEONATAL: Existencia de consanguinidad, Gemelaridad, Embarazo múltiple (>2), Realización de amniocentesis, oligoamnios, polihidramnios, diabetes gestacional, edad gestacional, test de Apgar, peso al nacer.
- DESARROLLO PSICOMOTOR: Normal, retraso global, retraso motor, cognitivo/social, dudoso, no consta.
- TIPO DE ESCOLARIZACIÓN: No edad de escolarización, normal, especial, no sabe.
- EXPLORACIÓN: Normal, fenotipo, CI/contacto, comportamiento, piramidal, par craneal, PC>+2DS, PC>+3DS, PC<p3, mancha piel, estrabismo, hemipiramidal, extrapiramidal, cerebeloso, periférico, pies cavos, pies planos, escoliosis, sensibilidad, macrosómico, microsómico, hepatoesplenomegalia, otros, no consta, nistagmo, sensorial, hipopigmentación, hemihipertrofia, hepatomegalia, esplenomegalia, retraso ponderoestatural, obesidad, displasia pabellones.
- MOTIVOS DE CONSULTA: (ver anexo 2: punto 15.1 motivos de consulta).
- DETERMINACIONES ANALÍTICAS: (ver anexo 2: punto 15.2 analíticas).
- OTROS EXÁMENES COMPLEMENTARIOS: (ver anexo 2: punto 15.3 otras pruebas complementarias).
- TRATAMIENTOS: Los tratamientos recibidos, los suprimidos y los actuales
- DIAGNÓSTICOS: tanto etiológicos (ver anexo 2: punto 15.4 Diagnósticos) como funcionales.

MATERIAL Y MÉTODO

- **DIAGNÓSTICO DEFINITIVO:** muestra si existen estudios enzimáticos/complementación del paciente, o estudios moleculares que confirman el diagnóstico de sospecha clínico o bioquímico: como por ejemplo: gen PAH mutaciones V177M/R261Q, gen Niemann Pick tipo b mutación DR608, gen iduronidasa mutación P533R, gen hexA mutación h179R heterocigoto, o gen hexA polimorfismo...
- **ICONOGRAFIA:** señala si la unidad cuenta con imágenes del paciente, de su neuroimagen o vídeos.

7.4 Análisis detallado de algunas variables

Las variables de diagnóstico, motivo de consulta y procedimientos diagnósticos (determinaciones bioquímicas y otros exámenes complementarios) se refieren a la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica (CIE-9-MC). Se asignó el código más apropiado a estas como forma de establecer un lenguaje universalmente aceptado por todos los profesionales y que facilita la comunicación y entendimiento entre los mismos. Para ello se utilizó la versión en línea de la CIE-9-MC¹⁵⁴ y también se contó con el libro de Codificación en Neurología Pediátrica, basado en CIE-9¹⁵⁵, y se usó de guía la clasificación jerárquica para EIM de la Sociedad para el Estudio de los errores innatos del metabolismo (SSIEM)¹⁵⁶.

Dada la importancia y complejidad de las variables motivos de consulta, estudios analítico, pruebas completarias y diagnósticos se desarrollan exhaustivamente en el anexo 2.

7.5 Análisis de los datos

Se va a realizar un estudio descriptivo retrospectivo de la demanda asistencial de patología metabólico-hereditaria en la Unidad de Metabolismo del Hospital Universitario Miguel Servet desde el 1 de septiembre de 2008 al 31 de agosto de 2010. Para lo cual se van a contabilizar todos los pacientes atendidos por dicha unidad, haciendo una distribución por edad y sexo. Para posteriormente centrarnos en las variables:

MATERIAL Y MÉTODO

- Motivos de consulta que hacen que el paciente sea valorado en la unidad.
- Diagnósticos asignados en la unidad.
- Diagnósticos asignados a los exitus.
- Analíticas y pruebas complementarias solicitadas.

Dichas variables son tipo cualitativo, y se representaran en distribución de frecuencias absolutas y relativas en cada categoría.

Se realizará este estudio con la población recogida entre 01/09/2008-31/08/2010, pero dado que la base de datos desarrollada para este proyecto, pretende ser una herramienta para dicha consulta, se ha seguido completando, así que se pretende realizar una comparación de dichas variables, con las mismas, pero a fecha de 31 de julio de 2015, mediante intervalos de confianza, y con un nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

7.6 Problemas metodológicos

Al tratarse de un estudio descriptivo retrospectivo, presenta las limitaciones inherentes a este tipo de estudios. La principal consiste en que no permiten establecer relaciones causales entre las variables. No obstante, permiten generar hipótesis como base para la realización de estudios experimentales. Son útiles para ponernos al día sobre los cambios producidos en el patrón de una enfermedad o fenómeno de salud ya conocido, e intentan servir para la base de elaboración de programas de salud.

Centrándonos en este estudio en particular, hay que destacar que se maneja una base de datos con una gran cantidad de variables y registros; lo que enriquece el estudio pero también aumenta las probabilidades de sesgo dada la dificultad de su manejo. En este sentido, cabe destacar que la base de datos se encuentra en continua evolución, adaptándose a los avances científicos, con introducción de nuevos exámenes complementarios, motivos de consulta o incluso diagnósticos. Y como consecuencia de esta evolución, siempre que se introduce alguna modificación en estos campos, se realiza una actualización de todos los registros introducidos hasta esa fecha, teniendo en cuenta ese nuevo parámetro.

MATERIAL Y MÉTODO

Otra limitación inherente al diseño de la base de datos, que esta ofrece una visión global del paciente, recoge todos los diagnósticos, pruebas complementarias y motivos de consulta, asignados al paciente a lo largo de su evolución, sin reflejar el momento en el que se le asignan.

8 ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD

ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD

El trabajo de investigación ha sido diseñado y se realizará bajo las normas deontológicas establecidas por la Declaración de Helsinki (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008¹⁵⁷), las Normas de Buena Práctica Clínica¹⁵⁸ y siempre cumpliendo la legislación y la normativa legal españolas vigentes, que regulan la investigación clínica en humanos (Real Decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos¹⁵⁹ y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica¹⁶⁰).

Se ha sometido el proyecto a su valoración por parte Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), contando con su aprobación a fecha del 9 de septiembre de 2015 (ver anexo 1), y se ha contado con el asesoramiento técnico de Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS).

Se tratarán los datos con la máxima confidencialidad, respetando las normas éticas, así como las leyes de protección de datos³⁸. La información recogida será protegida y encriptada, para evitar su posible acceso a ella por individuos ajenos a esta investigación, permitiéndose, si fuese requerido, su inspección por las Autoridades Sanitarias competentes. La información recopilada de los pacientes y su posterior análisis, se llevarán a cabo con la máxima confidencialidad, siendo, dichos datos, exclusivamente conocidos y manejados por el investigador principal, y se aplicará un método de codificación como procedimiento de disociación de datos, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable¹⁵³. Serán codificados para que no puedan asociarse identificaciones a los datos clínicos recogidos: Se usará como código un número, el orden de entrada del registro en la base de datos, siendo un campo autonumérico y no duplicado. y solamente el investigador principal dispondrá de la clave para volver a asociarlos, si esto fuese preciso.

La base de datos y archivos adjuntos, serán almacenados en el disco duro central del hospital Universitario Miguel Servet, en la carpeta “Lactantes”, dentro del directorio “Pediatria\$en servidor dominio”. Únicamente se puede acceder a dicha carpeta, usando 2 ordenadores corporativos, el del despacho de la unidad de metabolismo y el de la consulta de metabolismo, siendo preciso al arrancar el

ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD

ordenador la identificación con un solo nombre de usuario y contraseña autorizados.

Si fuese necesario el transporte de los archivos fuera de ese disco duro, se empleará una memoria tipo USB, de la marca lacie ®, [Página web de memoria USB lacie: <https://www.lacie.com/>], con la posibilidad de transportar información encriptada, siendo necesaria contraseña para acceder a ella.

9 UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

Se pretende que el análisis de los datos recogidos nos aporte

- Una revisión y evaluación de la actividad asistencial diaria realizada en la Unidad de Metabolismo, con la intención de detectar necesidades y posibles deficiencias, para así proponer líneas de mejora, e intervenciones orientadas a la mejora de la práctica asistencial, y así intentar alcanzar el nivel de excelencia en la prestación de servicios.
- Tratar de adecuar la asistencia a las necesidades asistenciales, planificar necesidades estructurales, promover medidas preventivas y de educación para la salud.
- Tratar de promover y desarrollar la subespecialidad pediátrica de experto en enfermedades metabólicas, conociendo cuales son las necesidades asistenciales, para hacer énfasis en ellas en el periodo formativo, y además tratar de adecuarlas a la evolución de producen en estas los avances tecnológicos y las necesidades de la población.
- Dar a conocer nuestra experiencia, con el objeto de que pueda ser útil a otros compañeros y en último lugar y fundamental, a los pacientes afectos de enfermedades metabólicas.

10 RESULTADOS

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

Se presentan los resultados en los apartados:

1. Los datos correspondientes al periodo 01/09/2008 al 31/08/2010, cuyas tablas se presentan en color rojo.
2. Los datos correspondientes al periodo 01/09/2008 al 31/07/2015, cuyas tablas se presentan en color verde.

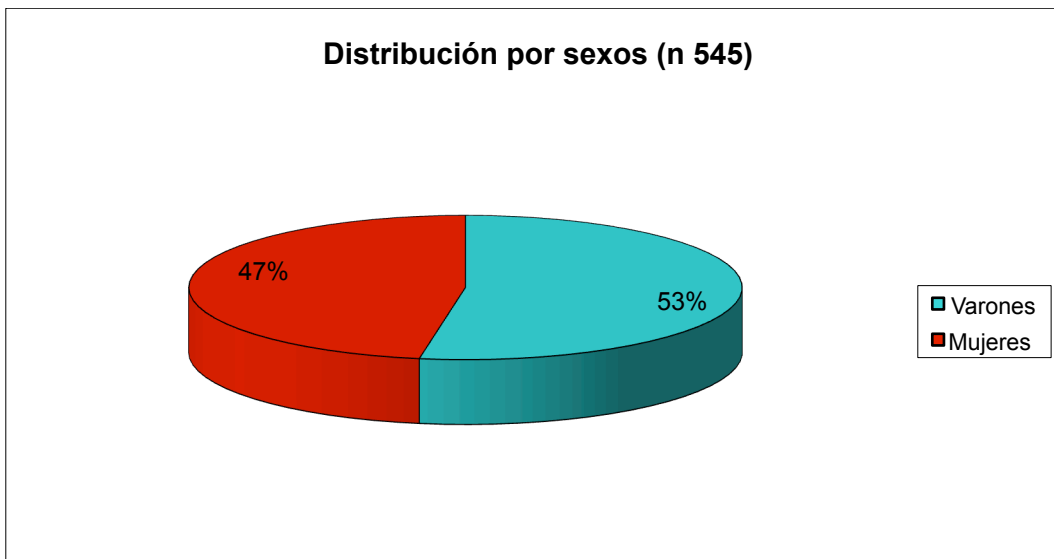
10.1 Periodo 1 septiembre 2008 a 31 agosto 2010

Durante el periodo a estudio, comprendido entre el 1 de septiembre de 2008 y el 31 de agosto de 2010, se han recogido en la base de datos de la consulta de metabolismo 545 pacientes.

10.1.1 Características epidemiológicas

La distribución por sexo de los 545 pacientes fue 287 varones (52,66%) y 258 mujeres (47,34%).

Gráfico 1: Periodo 2008-2010. Distribución de los casos por sexo (n=545)



La edad media de la primera visita fue de 4,43 años (una moda de 0,06 años, mediana de 1,75 años y con una desviación estándar de 6,89 años. El rango de edades comprendido entre recién nacido y 55,31 años. En la consulta de enfermedades metabólicas no es habitual atender a pacientes a partir de 15 años, pues es una consulta pediátrica, pero en ocasiones se ven pacientes mayores, e

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

incluso adultos, como puede ser en la investigación de familiares portadores de ciertas EMH (adrenoleucodistrofia ligada al X, enfermedad de Pompe, fenilcetonuria...) con el objetivo de poder ofrecer un asesoramiento genético, pacientes controlados desde edad infantil en otras consultas, y que requieren valoración metabólica, antes de ser dados de alta o pasados a control por unidades de adultos, y algún paciente remitido desde consultas de adultos para estudio y control terapéutico, como en el caso de las homocistinurias.

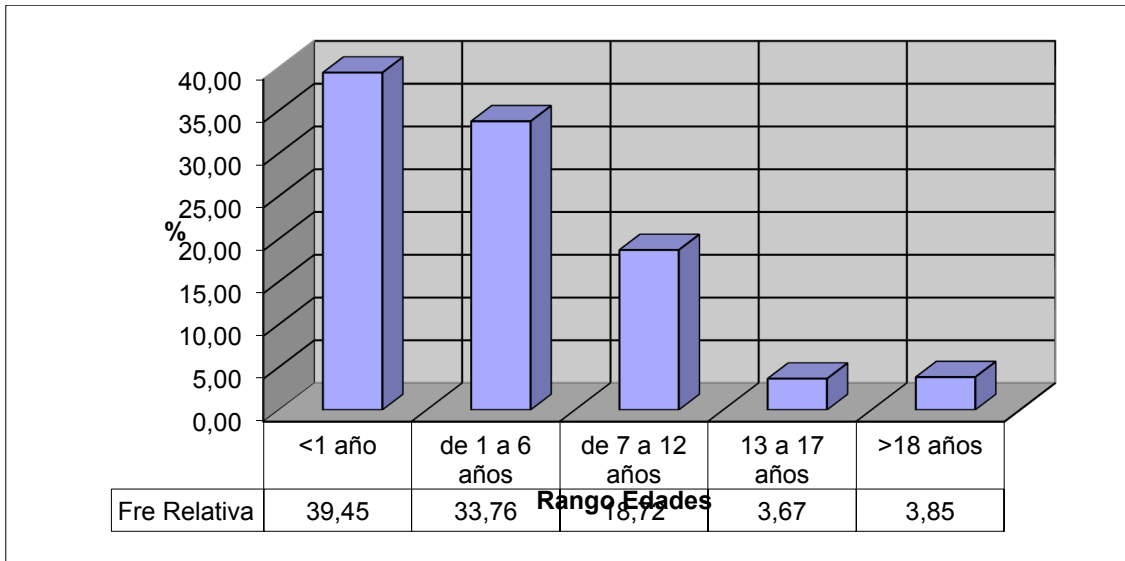
La distribución por edades en la primera consulta, de los pacientes valorados en la consulta atendiendo a los siguientes intervalos de edad: menor a un año (lactantes), de 1 año a 6 años (preescolares), de 7 a 12 años (escolares), de 13 a 18 años (adolescentes) y mayores de 18 años (adultos), responde a las siguientes frecuencia absolutas, relativas y gráfico. Considerando que de los 545 pacientes, en 3 no fue posible calcularla, por falta de registro de alguno de los datos.

Tabla 1: Periodo 2008-2010. Distribución por edades en número absoluto y relativo (n=545).

Rango de Edades	Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)
< 1 año	215	39,45%
1-6 años	184	33,76%
7-12 años	102	18,72%
13-17 años	20	3,67%
> 18 años	21	3,85%
No consta	3	0,55%
Total	545	

Gráfico 2: Periodo 2008-2010. Distribución por edades (página siguiente)

RESULTADOS: Periodo 2008-2010



10.1.2 Procedencia de los pacientes

En cuanto a la procedencia de los pacientes atendidos en este periodo por la unidad de metabolismo, quedan reflejadas en la tabla 2. Se puede apreciar que el mayor número de las valoraciones de la unidad son originadas por el mismo hospital con un 53,94% de las solicitudes de valoración (planta de hospitalización, otras consultas del hospital, neonatal, neuropediatría, urgencias y UCI, por este orden, pudiendo observarse en la tabla 3, como se distribuyen éstas); seguida por la demanda del cribado neonatal (16,33%) y atención primaria (14,68%). Las derivaciones de otros centros hospitalarios (Hospital Clínico Universitario, Huesca, Logroño, Teruel, Alcañiz, Barbastro, Calatayud, Soria, Calahorra y de otras comunidades) son el 11,19%, los estudios de familiares afectos de patología metabólica, para ofrecer asesoramiento genético ha alcanzado el 3,3%, y un 0,55% procede de otras vías.

Tabla 2: Periodo 2008-2010. Procedencia de los pacientes valorados por la Unidad de Metabolismo.

Procedencia	Absoluta (n)	Relativa (%)	Relativa agrupada
Planta	148	27,16	53,94%
Consultas	70	12,84	
Neonatal	36	6,61	
Urgencias	30	5,50	

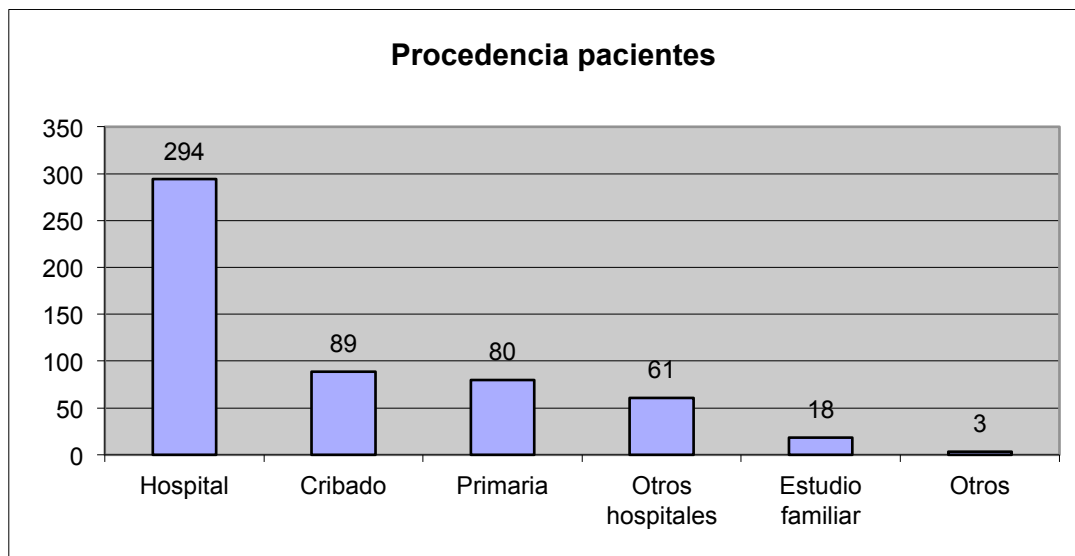
RESULTADOS: Periodo 2008-2010

Neuropediatría	7	1,28	
UCI	3	0,55	
Cribado	89	16,33	16,33%
Primaria	80	14,68	14,68%
Otros hospitales	61	11,19	11,19%
Estudio familiar	18	3,30	3,30%
Otros	3	0,55	0,55%
Total	545		

Tabla 3: Periodo 2008-2010. Desglose de pacientes procedentes del hospital (n=294).

Origen hospital	Absoluto (n)	Relativo (%)
Planta hospitalización	148	50,34%
Consultas hospital	70	23,81%
Neonatal	36	12,24%
Urgencias	30	10,20%
Neuropediatría	7	2,38%
UCI	3	1,02%
Total	294	

Gráfico 3: Periodo 2008-2010. Procedencia de los pacientes.



10.1.3 Motivos de consulta

El listado de los motivos de consulta consignados en la base de datos de metabolismo, están recogidos en la sección 15.1 motivos de consulta del Anexo 2, dichos motivos de consulta están asociados a su respectivo código CIE-9-MC. Había un total de 117 posibles motivos de consulta diferentes, la mayoría en mayúsculas, y algún subdiagnóstico en minúsculas. Un mismo paciente puede tener asignados más de un motivo de consulta, pues puede consultar por más de un motivo (por ejemplo por hipoglucemia (251.2) y retraso psicomotor (315.9) o hepatomegalia (789.1), o consultar primero por una alteración del cribado neonatal (796.6) y tiempo después por una hiperlipemia (272.4), por lo que va a haber más motivos de consulta que pacientes.

Los motivos de consulta de los 545 pacientes, valorados entre 01/09/2008 y 31/08/2010. Están recogidos en la siguiente tabla, (tabla 4), ordenados en frecuencia descendente, recogiendo los valores absolutos (n), y señalando el porcentaje que suponen con respecto al total de pacientes (n=545). La base de datos tenía en ese momento 117 posibles motivos de consulta consignables (Ver Anexo 2, 15.1 Motivos de consulta), con su CIE 9-MC, asignado. De todos los motivos se emplearon 76 categorías diferentes. Se recogieron un total de 750 motivos de consulta repartidos entre los 545 pacientes, lo que hace una media de 1,38 motivos por paciente.

El motivo de consulta más frecuente ha sido el cribado neonatal alterado (796.6), seguido de hipoglucemia (251.2), hiperlipidemias (272.4) y el tener un familiar afecto.

Tabla 4: Periodo 2008-2010. Motivos de consulta. Valores absolutos y porcentaje del total de pacientes (n=545).

Motivo de consulta	CIE-9-MC	Absoluto	% de pacientes (545)
SCREENING NEONATAL ALTERADO	796.6	97	17,80%
HIPOGLUCEMIA	251.2	89	16,33%
HIPERLIPEMIA	272.4	85	15,60%
FAMILIAR AFECTO		56	10,28%
TRASTORNOS PAROXÍSTICOS	780.3	40	7,34%

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

FENOTIPO	759.9	35	6,42%
HERMANO AFECTO		32	5,87%
OTROS		29	5,32%
RETRASO PSICOMOTOR	315.9	22	4,04%
HIPOTONÍA	358.8	20	3,67%
DOLORES	729.5	15	2,75%
HEPATOMEGALIA	789.1	14	2,57%
HIPERHOMOCISTEINEMIA	270.4	13	2,39%
ENCEFALOPATÍA AGUDA	780.0	13	2,39%
HIPOCOLESTEROLEMIA	272.5	11	2,02%
HALLAZGO CASUAL		11	2,02%
ESPLENOMEGALIA	789.2	10	1,83%
HIPERTRIGLICERIDEMIA	272.1	9	1,65%
HIPERAMONIEMIA	270.6	7	1,28%
HIPERLACTACIDEMIA	276.2	7	1,28%
DOLOR MUSCULAR	729.1	7	1,28%
RETRASO-PÉRDIDA PONDERAL	783.4	6	1,10%
HEPATOPATÍA	573.9	6	1,10%
HIPERTRANSAMINASEMIA	790.4	5	0,92%
REGRESIÓN/DETERIORO	330.9	5	0,92%
TRASTORNOS DE LA MARCHA	781.2	5	0,92%
TROMBOSIS	453.9	5	0,92%
CONTROL TRATAMIENTO/DIETA	V65.3	5	0,92%
ANOREXIA/RECHAZO ALIMENTO	783.0	5	0,92%
APNEAS	786.03	4	0,73%
HIPERLAXITUD	728.4	4	0,73%
MANCHAS	709.9	4	0,73%
HIPOPIGMENTACIÓN	709.00	4	0,73%
Inestabilidad	781.3	3	0,55%
TORPEZA MOTRIZ	315.4	3	0,55%
HIPERTONÍA	728.85	3	0,55%
DESHIDRATACIÓN	276.51	3	0,55%
OLOR ORINA	788.69	3	0,55%
FATIGABILIDAD	780.79	3	0,55%
INTOXICACIÓN (NEONATAL)	779.2	3	0,55%
DÉFICIT VISUAL	369.9	2	0,37%
TRAUMATISMO CRÁNEO-ENCEFÁLICO (TCE)	959.01	2	0,37%
ALTERACIONES DE LOS PIES	755.67	2	0,37%
Alteración perfil AGCML	272.9	2	0,37%
ASTENIA/DECAIMIENTO	780.79	2	0,37%
ASIMETRÍA	759.9	2	0,37%
ALTERACIÓN COMPORTAMIENTO	312.9	2	0,37%
HIPERPIGMENTACION	709.00	2	0,37%
SUFRIMIENTO PERINATAL	768.3	2	0,37%
MICROCEFALIA	742.1	2	0,37%
MACROCEFALIA	756.0	2	0,37%
OTRAS ALTERACIONES OCULOMOTRICIDAD	378.9	2	0,37%
HIPERURICEMIA	790.6	2	0,37%
AFECTACION ESTADO GENERAL		1	0,18%

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

Albinismo (Hijo de madre)	270.2	1	0,18%
ALTERACIONES CEFÁLICAS/FONTANELA	756.0-754.0	1	0,18%
MACROGLOSIA	750.15	1	0,18%
ALTERACIONES COLUMNA	756.10	1	0,18%
PARESIA	344.9	1	0,18%
POLIDIPSIA	783.5	1	0,18%
ATENCIÓN DEFICIENTE	314.0	1	0,18%
EXCITABILIDAD/IRRITABILIDAD	779.2	1	0,18%
HIPERSOMNIA	780.54	1	0,18%
MIOCARDIOPATÍA	425	1	0,18%
POLIURIA	788.42	1	0,18%
DIARREA	787.91	1	0,18%
miocardiopatía dilatada		1	0,18%
DISFAGIA/ALTERACIÓN DEGLUCIÓN	787.2	1	0,18%
TRASTORNOS DEL LENGUAJE	315.3	1	0,18%
PROBLEMAS ESCOLARES	315.2	1	0,18%
EAL (EPISODIO APARENTEMENTE LETAL)		1	0,18%
PTOSIS	374.30	1	0,18%
TICS	307.2	1	0,18%
ESTRABISMO	378.30	1	0,18%
RESPIRATORIO/ESTRIDOR/AFONÍA/RONQUERA	784.41	1	0,18%
CEFALEA	784.0	1	0,18%

AGCML: Ácidos grasos de cadena muy larga.

10.1.4 Diagnósticos

En la base de datos había 255 posibles diagnósticos y subdiagnósticos, asociados a su respectivo CIE-9-MC (Ver anexo 2, 15.4 Diagnósticos). De los que se utilizaron un total de 113 categorías diagnósticas y subdiagnósticos diferentes, contabilizando para los 545 pacientes, un total de 1001 diagnósticos-subdiagnósticos y una media de 2,02 diagnósticos-subdiagnósticos por pacientes. En la tabla siguiente se recogen dichos diagnósticos, por agrupaciones diagnósticas, con frecuencias absolutas y relativas.

Tabla 5: Periodo 2008-2010. Agrupaciones diagnósticas. N=545 pacientes.

Agrupación diagnóstica	Diagnóstico	N=545			
		CIE-9-MC	Absoluto (n)	% por pacientes	Orden
NO ENFERMEDAD METABÓLICA		V65.5	234	42,93%	1º
NORMALIDAD		V65.5	161	29,54%	2º
SCREENING NEONATAL		796.6	47	8,62%	6º

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

ALTERADO¹					
MIOSITIS		728.0	17	3,12%	10°
EN ESTUDIO		V65.9	37	6,79%	7°
ALTERACIONES METABOLISMO AA Y PÉPTIDOS			70	12,84%	5°
HIPERFENILALANINEMIA ²		270.1	35	6,42%	
AZUFRADOS AA ALTERACIÓN ³		270.4	11	2,02%	
TIROSINA AA ALTERACIÓN ⁴		270.2	10	1,83%	
GABA, GLICINA, SERINA Y PROLINA ALTERACIÓN AA ⁵		270.7	5	0,92%	
RAMIFICADOS AA, ALTERACIÓN ⁶		270.3	5	0,92%	
TRASTORNO CICLO DE LA UREA ⁷		270.6	2	0,37%	
LISINA ALTERACIÓN AA ⁸		270.4	1	0,18%	
TRIMETILAMINURIA		270.8	1	0,18%	
ALTERACIONES METABOLISMO GLÚCIDOS			93	17,06%	4°
HIPOGLUCEMIA CETOGÉNICA		251.2	74	13,58%	
Otras hipoglucemias		251.2	10	1,83%	
GALACTOSEMIA ⁹		271.1	7	1,28%	
GLUCOGENOSIS ¹⁰		271.0	2	0,37%	
ALTERACIONES METABOLISMO DE ÁCIDOS GRASOS Y CETONAS			10	1,83%	11°
BETA OXIDACIÓN ¹¹		277.85	10	1,83%	
ALTERACIONES METABOLISMO LIPÍDICO Y LIPOPROTEÍNAS			94	17,25%	3°
DISLIPEMIA ¹²		272	94	17,25%	
DEFECTOS ENERGÉTICOS			3	0,55%	14°
ENFERMEDAD MITOCONDRIAL ¹³		277.86	3	0,55%	
DEFECTOS CONGÉNITOS DE GLICOSILACIÓN Y OTRAS MODIFICACIONES DE PROTEÍNAS			5	0,92%	13°
DÉFICIT CONGÉNITO GLICOSILACIÓN ¹⁴		271.9	5	0,92%	
ENFERMEDADES LISOSOMALES			21	3,85%	9°
LIPIDOSIS ¹⁵			13	2,38%	
MUCOPOLISACARIDOSIS ¹⁶		277.5	7	1,28%	
MUCOLIPIDOSIS ¹⁷			1	0,18%	

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

ENFERMEDADES PEROXISOMALES¹⁸	277.86	7	1,28%	12°
METABOLISMO PURINAS, PIRIMIDINAS Y NUCLEÓTIDOS ALTERACIÓN	277.2	1	0,18%	15°
Deficiencia HPRT	277.2	1	0,18%	
OTROS DIAGNÓSTICOS		36	6,60%	8°
CROMOSOMOPATÍA		7	1,28%	
HIPERCRECIMIENTOS		6	1,10%	
COLAGENOPATÍA	710.0	4	0,73%	
ENFERMEDAD MUSCULAR	359	4	0,73%	
ALBINISMO	270.2	3	0,55%	
ENFERMEDAD DE FONG (síndrome onicopatelar)	756.89	2	0,37%	
ACONDROPLASIA	756.4	2	0,37%	
HIPOACONDROPLASIA	756.4	1	0,18%	
MASTOCITOSIS	202.6	1	0,18%	
Rubinstein Taybi	759.89	1	0,18%	
Cockaine tipo II	757.39	1	0,18%	
Síndrome de Joubert	759.89	1	0,18%	
DISTROFIA TORÁCICA ASFIXIANTE	756.4	1	0,18%	
Dravet	345.81	2	0,37%	

AA: aminoácidos, HPRT: hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa.

Especificaciones numéricas sobre la tabla 5:

1. SCREENING NEONATAL ALTERADO: De los 47 pacientes, que contaban con diagnóstico final "SCREENING NEONATAL ALTERADO", su distribución es la mostrada en la siguiente tabla 6.

Tabla 6: Periodo 2008-2010. Grupo cribado neonatal alterado.

Cribado neonatal alterado (796.6)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
HIPERFENILALANINEMIA	270.1	30	63,83%
TIROSINA AA ALTERACIÓN	270.2	10	21,28%
BETA OXIDACIÓN	277.85	3	6,38%
AZUFRADOS AA ALTERACIÓN	270.4	2	4,26%
RAMIFICADOS AA ALTERACIÓN	270.3	1	2,13%

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

GABA, GLICINA, SERINA Y PROLINA ALTERACIÓN AA	270.7	1	2,13%
		47	

AA: aminoácidos.

2. HIPERFENILALANINEMIA: De los 35 pacientes que contaban con este diagnóstico, se muestra su clasificación en la tabla 7. Apuntando que de esos pacientes 35 pacientes, 30 (85,71%) provenían del programa de cribado neonatal.

Tabla 7: Periodo 2008-2010. Hiperfenilalaninemias.

HIPERFENILALANINEMIA (270.1)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
PKU clásica	270.1	17	48,57%
PKU moderada	270.1	17	48,57%
PKU transitoria	270.1	1	2,86%
SCREENING NEONATAL ALTERADO	796.6	30	85,71%
		35	

PKU: fenilcetonuria

3. AZUFRADOS AA ALTERACIÓN: De los 11 pacientes que contaban con este diagnóstico, se clasificaban según podemos observar en la tabla 8, sabiendo que 10 (90,91%) de ellos presentaban homocistinuria, y 2 (18,18%) provenían del programa de cribado neonatal.

Tabla 8: Periodo 2008-2010. Grupo alteración aminoácidos azufrados.

AZUFRADOS AA ALTERACIÓN (270.4)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Déficit CBS no sensible B6	270.4	5	45,45%
Déficit CBS sensible B6	270.4	2	18,18%
Déficit MTFHR	270.4	2	18,18%
Hipermetioninemia por déficit MAT I/III	270.4	1	9,09%
Déficit sistema metionina sintasa (CbIE, G)	270.4	1	9,09%
HOMOCISTINURIA	270.4	10	90,91%
SCREENING NEONATAL ALTERADO	796.6	2	18,18%
		11	

AA: aminoácidos; CBS: Cistationina Beta Sintasa; MTFHR: metilen-tetrahidrofolato-reductasa; MAT: metionina adenosil transferasa.

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

4. TIROSINA AA ALTERACIÓN: Los 10 pacientes con este diagnóstico, se distribuyen según se puede ver en la tabla 9. Proviene el 100% del programa de cribado neonatal.

Tabla 9: Periodo 2008-2010. Grupo alteración de aminoácido tirosina.

TIROSINA AA ALTERACIÓN (270.2)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Tirosinemia transitoria del RN	270.2	9	90%
Tirosinemia tipo IA o hepatorenal	270.2	1	10%
SCREENING NEONATAL ALTERADO	796.6	10	100%
		10	

AA: aminoácidos. RN: Recién nacido.

5. GABA, GLICINA, SERINA Y PROLINA ALTERACIÓN AA: de los 5 pacientes asignados a este diagnóstico, solo 1 (20%), proviene del programa de cribado neonatal, y su detalle se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 10: Periodo 2008-2010. Grupo alteración aminoácidos Gaba, glicina, serina y prolina.

GABA, GLICINA, SERINA Y PROLINA ALTERACIÓN AA (270.7)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Hiperglicinemia transitoria neonatal	270.7	2	40%
Hiperglicinemia no cetósica	270.7	2	40%
Iminoglicinuria	270.7	1	20%
SCREENING NEONATAL ALTERADO	796.6	1	20%
		5	

AA: aminoácidos.

6. RAMIFICADOS AA, ALTERACIÓN: de los 5 pacientes que presentan este diagnóstico, se distribuyen como puede apreciarse en la tabla 11, y solo 1 (20%) proviene del programa de cribado neonatal.

Tabla 11: Periodo 2008-2010. Grupo alteración de aminoácidos ramificados.

RAMIFICADOS AA, ALTERACIÓN (270.3)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Déficit 3 metilcrotonil CoA carboxilasa	270.9	1	20%
Jarabe de Arce clásico (severa BCKD deficiencia)	270.3	1	20%
Déficit biotinidasa	277.6	1	20%

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

Isobutiril CoA deshidrogenasa	270.3	1	20%
AMM defecto metilmalonil CoA mutasa	270.3	1	20%
AMM defecto metabolismo b12 CbIA, B	270.3	1	20%
SCREENING NEONATAL ALTERADO	796.6	1	20%
		5	

AA: aminoácidos; BCKD: branched chain keto acid dehydrogenase; AMM: Aciduria Metil Malónica.

7. TRASTORNO CICLO DE LA UREA: 2 pacientes contaban con este diagnóstico, como se puede ver en la tabla 12.

Tabla 12: Periodo 2008-2010. Grupo trastornos del ciclo de la urea.

TRASTORNO CICLO DE LA UREA (270.6)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Defecto OTC	270.6	2	100%
		2	

OTC: ornitina transcarbamilasa.

8. LISINA ALT AA: solo un paciente asignado a este grupo, con se puede ver en la siguiente tabla.

Tabla 13: Periodo 2008-2010. Grupo alteración aminoácido lisina

LISINA ALT AA (270.7)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Intolerancia proteínas lisinuria	270.7	1	100%
		1	

AA: aminoácidos.

9. GALACTOSEMIA: de los 9 pacientes con este diagnóstico, todos son la forma clásica por déficit de GALT, como se puede ver en la tabla siguiente.

Tabla 14: Periodo 2008-2010. Grupo Galactosemias.

GALACTOSEMIA (271.1)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Galactosemia clásica (GALT)	271.1	7	100%
		7	

GALT: Galactosa-1-fosfato uridilTransferasa.

10. GLUCOGENOSIS: con esta diagnóstico, había 2 pacientes consignados, como se puede apreciar en la siguiente tabla.

Tabla 15: Periodo 2008-2010. Grupo glucogenosis.

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

GLUCOGENOSIS (271.0)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Glucogenosis IX	271.0	2	100%
		2	

11. BETA OXIDACIÓN: de los 10 pacientes asignados en este grupo, se subdividen según la siguiente tabla 16. 3 (30%) provienen del programa de cribado neonatal, y 1 (10%) presentó varios cuadros de miositis ante ejercicio.

Tabla 16: Periodo 2008-2010. Grupo trastornos beta oxidación.

BETA OXIDACIÓN (277.85)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
mcad	277.85	5	50%
scad	277.85	1	10%
vlcad	277.85	1	10%
lchad	277.85	1	10%
Defecto proteína trifuncional mitocondrial	277.85	1	10%
EN ESTUDIO	V65.9	1	10%
SCREENING NEONATAL ALTERADO	796.6	3	30%
MIOSITIS	728.0	1	10%
		10	

MCAD: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency o deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media; SCAD: Short-chain acyl-Coa dehydrogenasa deficiency o deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta; VLCAD: Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency o deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga; LCHAD: Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency o deficiencia de 3hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga.

12. DISLIPEMIA: Dentro de esta categoría se agrupan 94 pacientes, y su distribución se puede observar en la siguiente tabla.

Tabla 17: Periodo 2008-2010. Grupo dislipemias.

DISLIPEMIA (272)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Hipercolesterolemia familiar	272.0	36	38,30%
Hipercolesterolemia poligénica	272.0	36	38,30%
Hipertrigliceridemia familiar	272.1	9	9,57%
HIPOCOLESTEROLEMIA	272.5	8	8,51%
Hipobetalipoproteinemia familiar	272.5	5	5,32%

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

Hiperlipidemia familiar combinada	272.4	3	3,19%
Déficit de LPL	272.5	1	1,06%
EN ESTUDIO	V65.9	1	1,06%
		94	

LPL: lipoprotein lipasa.

13. ENFERMEDAD MITOCONDRIAL: Los 3 pacientes asignados a este grupo, corresponde a defectos OXPPOS. Como podemos ver en la tabla siguiente.

Tabla 18: Periodo 2008-2010. Grupo enfermedades mitocondriales.

ENFERMEDAD MITOCONDRIAL (277.86)	CIE-9-MC	Absoluto (n)	Relativo (%)
Defecto oxphos	277.86	3	100%
		3	

Oxphos: Fosforilación oxidativa.

14. DÉFICIT CONGÉNITO GLICOSILACIÓN: Se consignaron 5 pacientes dentro de este diagnóstico, de los cuales el que está todavía en estudio tiene un perfil tipo I, pero que después de múltiples estudios continua sin tiparse.

Tabla 19: Periodo 2008-2010. Grupo defectos congénitos de la glicosilación.

DEFICIT CONGÉNITO GLICOSILACIÓN (271.9)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
cdg-lx	271.9	2	40%
cdg-la	271.9	1	20%
cdg-lb	271.9	1	20%
EN ESTUDIO (perfil cdg-l)	V65.9	1	20%
		5	

CDG: Congenital Disorders of Glycosylation o defecto congénito de la glicosilación.

15. LIPIDOSIS: Dentro de las enfermedades lisosomales, este grupo, las LIPIDOSIS, tienen 13 pacientes, distribuidos como se puede ver en la siguiente tabla. **Tabla 20:** Periodo 2008-2010. Grupo lipidosis.

LIPIDOSIS	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Gaucher	272.7	3	23,08%
Leucodistrofia metacromática	330.0	3	23,08%
GM2 Gangliosidosis Enf Tay Sachs	330.1	2	15,38%
GM1 Gangliosidosis	330.1	1	7,69%

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

Krabbe	330.0	1	7,69%
Niemann Pick tipo B	272.7	1	7,69%
Depósito ésteres de colesterol	272.7	1	7,69%
Fabry	272.7	1	7,69%
		13	

16. MUCOPOLISACARIDOSIS: Este grupo contaba con 7 pacientes, cuyos diagnósticos se distribuyen como podemos apreciar en la siguiente tabla.

Tabla 21: Periodo 2008-2010. Grupo mucopolisacaridosis.

MUCOPOLISACARIDOSIS (277.5)	CIE-9-MC	Absoluto (n)	Relativo (%)
San Filippo mps III	277.5	3	42,86%
Hurler mps I	277.5	2	28,57%
Hunter mps II	277.5	2	28,57%
		7	

MPS: mucopolisacaridosis.

17. MUCOLIPIDOSIS: este grupo contaba con 1 paciente, con el diagnóstico que se puede apreciar en la tabla 22.

Tabla 22: Periodo 2008-2010. Grupo mucolipidosis.

MUCOLIPIDOSIS	CIE-9-MC	Absoluto (n)	Relativo
Mucolipidosis tipo II o I cell	272.7	1	100%
		1	

18. ENFERMEDADES PEROXISOMALES: este grupo contaba con 7 pacientes, y todos con diagnóstico de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. Ver tabla siguiente.

Tabla 23: Periodo 2008-2010. Grupo enfermedades peroxisomales.

PEROXISOMALES (277.86)	CIE-9-MC	Absoluto (n)	Relativo (%)
X-ALD	277.86	7	100%
		7	

X-ALD: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

10.1.5 Diagnósticos de los exitus en el periodo 2008-2010

En este periodo 9 pacientes están recogidos como exitus, y los diagnósticos con los que cuentan son los que se pueden apreciar en la tabla siguiente.

Tabla 24: Periodo 2008-2010. Diagnóstico de pacientes exitus.

Diagnóstico	Diagnóstico	CIE-9-MC	Absoluto (n)	Relativo (%)
PEROXISOMALES	X-ALD	277.86	2	22,22%
AZUFRADOS ALTERACIÓN AA	Déficit CBS no sensible a B6	270.4	2	22,22%
MUCOPOLISACARIDOSIS	Hurler mps I	277.5	1	11,11%
LIPIDOSIS	Krabbe	330.0	1	11,11%
RAMIFICADOS ALTERACIÓN AA,		270.3	1	11,11%
COCKAINE	Cockaine tipo II	757.39	1	11,11%
EN ESTUDIO		V65.9	1	11,11%
			9	

X-ALD: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X; CBS: Cistationina beta sintasa; MPS: mucopolisacaridosis; AA: aminoácidos.

10.1.6 Analíticas y pruebas complementarias del periodo 2008-2010

Las principales analíticas y pruebas complementarias recogidas en la base de datos se presentan las siguientes tablas, separadas como alteradas y normales.

Tabla 25: Periodo 2008-2010. Determinaciones analíticas con resultado normal, en frecuencia absoluta y relativa (n=545).

Nombre categoría analítica normal	CIE-9-MC	Absoluta	% pacientes (n=545)
BIOQUÍMICA	90.5	282	51,74%
HEMOGRAMA	90.5	276	50,64%
TRANSAMINASAS		242	44,40%
AMINOÁCIDOS PLASMA	V77.7	238	43,67%
AMONIO	90.5	153	28,07%
LÁCTICO/PIRÚVICO	90.5	150	27,52%

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

CPK (CREATÍN FOSFO QUINASA)		141	25,87%
ÁCIDOS ORGÁNICOS	V77.7	128	23,49%
FFA/KB (Free fatty acids/ketogenic bodys)		120	22,02%
COLESTEROL TOTAL	90.5	109	20,00%
HOMOCISTEÍNA plasma	V77.7	106	19,45%
HDL COLESTEROL	90.5	93	17,06%
TIROIDES HORMONAS	06.19	86	15,78%
GLUCEMIA	90.5	83	15,23%
TRIGLICÉRIDOS	90.5	78	14,31%
APO A	90.5	76	13,94%
APO B	90.5	72	13,21%
AGCML (ácidos grasos de cadena muy larga)	V77.7	71	13,03%
LDL COLESTEROL	90.5	67	12,29%
CORTISOL		65	11,93%
INSULINA		63	11,56%
HIERRO metabolismo	90.5	55	10,09%
ÁCIDO FÓLICO	V77.7	52	9,54%
VITAMINA B12	V77.7	52	9,54%
Dry Spot Acilcarnitinas en sangre	V77.7	51	9,36%
COBRE	90.5	44	8,07%
MPS (mucopolisacáridos en orina)	V77.7	35	6,42%
No analíticas normales		35	6,42%
Acilcarnitinas (HUMS)	V77.7	33	6,06%
GH		33	6,06%
COAGULACIÓN	90.5	32	5,87%
CERULOPLASMINA	90.5	29	5,32%
PTERINAS ORINA	V77.3	24	4,40%
CCETÓNICOS sangre	90.5	24	4,40%
PLAQUETAS	90.5	23	4,22%
DIHIDROPTERINA REDUCTASA	V77.3	20	3,67%
AMINOÁCIDOS ORINA	V77.7	17	3,12%
SIALOTRANSFERRINAS	V77.7	17	3,12%
CARNITINA	V77.7	17	3,12%
ACTH	90.5	13	2,39%
CDT TEST	V77.7	12	2,20%

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

AFP (ALFA-FETOPROTEÍNA)		12	2,20%
Lpa	90.5	11	2,02%
ÁCIDOS GRASOS LIBRES	V77.7	9	1,65%
LCR	90.0	8	1,47%
OLIGOSACÁRIDOS EN ORINA	V77.7	8	1,47%
ALFA 1 ANTITRIPSINA	90.5	8	1,47%
LÍPIDOS	90.5	7	1,28%
CREATININA		6	1,10%
LÁCTICO postprandial	V77.7	6	1,10%
QUITOTRIOSIDASA	V77.7	6	1,10%
BETA-GALACTOSIDASA	V77.7	5	0,92%
BETA-HEXOSAMINIDASA (Piel)	86.19	5	0,92%
VITAMINA D	90.5	4	0,73%
SUCCINILACETONA	V77.7	4	0,73%
ÁCIDO BASE	89.66	4	0,73%
AMINOÁCIDOS LCR	90.0	4	0,73%
Ácidos orgánicos Balagué	V77.7	3	0,55%
BETA-GLUCOSIDASA	V77.7	3	0,55%
METIONINA plasma	V77.7	3	0,55%
BHCG		3	0,55%
Insulina/glucosa		3	0,55%
NEUROTRANSMITERS	90.0	3	0,55%
METILMALÓNICO orina	V77.7	2	0,37%
ORÓTICO EN ORINA	V77.7	2	0,37%
VITAMINA E	V77.7	2	0,37%
ARILSULFATASA A	V77.7	2	0,37%
CISTINA plasma	V77.7	2	0,37%
AUTOINMUNIDAD ESTUDIO		2	0,37%
Equilibrio ácido base venoso	89.66	2	0,37%
BETA-GLUCURONIDADA	V77.7	2	0,37%
BETA-HEXOSAMINIDASA A	V77.7	2	0,37%
ARILSULFATASA B	V77.7	2	0,37%
IDURONIDASA alfa	V77.7	2	0,37%
BILIRRUBINA DIRECTA	90.5	2	0,37%
N ACETIL ALFA GLUXOSAMINIDASA	V77.7	1	0,18%

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

GAUCHER Dry spot	V77.7	1	0,18%
REMODELADO ÓSEO suero	90.5	1	0,18%
HEXOSAMINIDASA total	V77.7	1	0,18%
HISTAMINA EN SUERO		1	0,18%
BETA-HEXOSAMINIDASA B	V77.7	1	0,18%
ALFA-FUCOSIDASA	V77.7	1	0,18%
ALFA-GALACTOSIDASA A	V77.7	1	0,18%
ALFA-GLUCOSIDASA	V77.7	1	0,18%
Dry spot ÁCIDOS ORGÁNICOS	V77.7	1	0,18%
NIEMANN-PICK Dry	V77.7	1	0,18%

CDT test: Porcentaje de transferrina deficientemente carboxilada.

Tabla 26: Periodo 2008-2010. Pruebas complementarias con resultado normal, en frecuencia absoluta y % por pacientes (n=545).

Nombre categoría prueba complementaria normal	CIE-9-MC	Absoluto	% de pacientes (n=545)
NO pruebas complementarias normales		248	45,50%
EEG	89.14	102	18,72%
EcoCG	88.72	64	11,74%
CARDIO ESTUDIO		63	11,56%
ABDOMINAL ECOGRAFÍA	88.76	63	11,56%
ECOGRAFÍA CEREBRAL	88.71	55	10,09%
FONDO DE OJO	95.03	46	8,44%
OFTALMOLOGÍA		43	7,89%
RM craneal	88.91	40	7,34%
CARIOTIPO	90.58	36	6,61%
GENÉTICA otra	V80.0	34	6,24%
CARÓTIDA ECOGRAFÍA	88.71	32	5,87%
TAC craneal	87.03	25	4,59%
DENSITOMETRÍA ÓSEA	88.98	24	4,40%
TROMBOFILIA FAMILIAR, MUTACIONES	V80.0	24	4,40%
PEAT	95.46	23	4,22%
mutación factor V de Leiden	V80.0	23	4,22%
Gen de la protrombina	V80.0	22	4,04%
BIOPSIA	91.5-	16	2,94%

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

	91.6		
RX OTRA		16	2,94%
ENG	93.09	15	2,75%
gen de MTHFR	V80.0	15	2,75%
Subteloméricas deleciones	V80.0	10	1,83%
FRAXA	V80.0	9	1,65%
Array CGH	V80.0	9	1,65%
EMG	93.08	8	1,47%
PEV	95.23	7	1,28%
ABCD 1 GEN	V80.0	5	0,92%
POLISOMNOGRAFÍA	89.17	5	0,92%
RX CRANEO	87.17	5	0,92%
GEN GLUCOGENOSIS 0 (GYS2)	V80.0	4	0,73%
DMD/BMD GEN	V80.0	4	0,73%
HOLTER	89.50	4	0,73%
DNA mitocondrial	V80.0	4	0,73%
CADENA RESPIRATORIA	V80.0	3	0,55%
GANMAGRAFÍA		3	0,55%
STEINERTGEN	V80.0	3	0,55%
Catch-Di George-VCF	V80.0	2	0,37%
BETA GLUCOSIDASA ACTIVIDAD (Gaucher)	V77.7	2	0,37%
Pompe Dry Spot (a glucosidasa a)	V77.7	2	0,37%
isquemia test	V77.7	2	0,37%
ÁCIDOS ORGÁNICOS IBC	V77.7	2	0,37%
Charcot Marie Tooth	V80.0	1	0,18%
ÁCIDOS GRASOS LIBRES	V77.7	1	0,18%
ANGELMAN GEN	V80.0	1	0,18%
CARNITINA	V77.7	1	0,18%
ANGIORM	88.91	1	0,18%
AYUNO, test	V77.7	1	0,18%
ACTIVIDAD ENZIMÁTICA HEXA A	V77.7	1	0,18%
LIS 1 gen	V80.0	1	0,18%
SUR 1 GEN (HIPERINSULINISMO)	V80.0	1	0,18%
RM medular	88.93	1	0,18%
RM cervical	88.93	1	0,18%

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

r-LDL gen (Lipochip)	V80.0	1	0,18%
RETT gen	V80.0	1	0,18%
PTERINAS orina	V77.3	1	0,18%
FRIEDREICH GEN	V80.0	1	0,18%
PESS		1	0,18%
DIHIDROPTERINA REDUCTASA (dry-spot)	V77.3	1	0,18%
Kir6.2 GEN (HIPERINSULINISMO))	V80.0	1	0,18%
GLUCOKINASA GEN (HIPERINSULINISMO)	V80.0	1	0,18%
gen FBN1 (marfan)	V80.0	1	0,18%
GAUCHER GEN	V80.0	1	0,18%
FUNCIÓN PULMONAR		1	0,18%
Fabry Dry Spot (a galactosidasa a)	V77.7	1	0,18%
Marfan Danlos I (genética)	V80.0	1	0,18%
PILI TORTI		1	0,18%

MTHFR: Metilen-tetrahidrofolato-reductasa; RX: Radiografía; IBC: Instituto de Bioquímica Clínica.

Tabla 27: Periodo 2008-2010. Determinaciones analíticas con resultado alterado, en frecuencia absoluta y % por pacientes (n=545).

Nombre categoría analítica alterada	CIE-9-MC	Absoluto	% de pacientes (n=545)
NO analíticas alteradas		151	27,71%
COLESTEROL TOTAL	90.5	96	17,61%
GLUCEMIA	90.5	79	14,50%
AMINOÁCIDOS PLASMA	V77.7	65	11,93%
LDL COLESTEROL	90.5	44	8,07%
CPK (CREATÍN FOSFO QUINASA)		42	7,71%
FFA/KB (free fatty acids/ketogenic bodys)		34	6,24%
TRANSAMINASAS		32	5,87%
ÁCIDOS ORGÁNICOS	V77.7	29	5,32%
TRIGLICÉRIDOS	90.5	25	4,59%
LÁCTICO/PIRÚVICO	90.5	24	4,40%
HOMOCISTEÍNA plasma	V77.7	19	3,49%
AMONIO	90.5	16	2,94%

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

AGCML (ácidos grasos de cadena muy larga)	V77.7	16	2,94%
Dry spot Acilcarnitinas	V77.7	14	2,57%
Acilcarnitinas (HUMS)	V77.7	13	2,39%
HDL COLESTEROL	90.5	12	2,20%
AMINOÁCIDOS ORINA	V77.7	11	2,02%
CCETÓNICOS sangre	90.5	9	1,65%
MPS (mucopolisacáridos)	V77.7	8	1,47%
HIERRO metabolismo	90.5	8	1,47%
SIALOTRANSFERRINAS	V77.7	8	1,47%
COAGULACIÓN	90.5	7	1,28%
GALACTOSA	V77.4	7	1,28%
CORTISOL		7	1,28%
APO B	90.5	7	1,28%
INSULINA		6	1,10%
HEMOGRAMA	90.5	5	0,92%
TIROIDES HORMONAS	06.19	5	0,92%
GALACTOSA 1P	V77.4	5	0,92%
METIONINA plasma	V77.7	4	0,73%
ÁCIDO FÓLICO	V77.7	4	0,73%
VITAMINA B12	V77.7	4	0,73%
AFP (ALFA-FETOPROTEÍNA)		4	0,73%
ÁCIDO BASE	89.66	4	0,73%
AMINOÁCIDOS LCR	90.0	3	0,55%
ARILSULFATASA A	V77.7	3	0,55%
BIOQUÍMICA	90.5	3	0,55%
GALACTITOL	V77.4	3	0,55%
OLIGOSACÁRIDOS EN ORINA	V77.7	2	0,37%
ALFA 1 ANTITRIPSINA	90.5	2	0,37%
BETA-GLUCOSIDASA	V77.7	2	0,37%
BILIRRUBINA DIRECTA	90.5	2	0,37%
LCR	90.0	2	0,37%
CARNITINA	V77.7	2	0,37%
METILMALÓNICO orina	V77.7	2	0,37%
LÍPIDOS	90.5	2	0,37%

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

ACTH	90.5	2	0,37%
OXIDACIÓN PALMITATO/MIRISTATO	V77.7	2	0,37%
ÁCIDOS GRASOS LIBRES	V77.7	2	0,37%
CDT TEST	V77.7	2	0,37%
ORÓTICO EN ORINA	V77.7	1	0,18%
ALFA-GLUCOSIDASA	V77.7	1	0,18%
ALBÚMINA	90.5	1	0,18%
PLAQUETAS	90.5	1	0,18%
QUITOTRIOSIDASA	V77.7	1	0,18%
SUCCINILACETONA	V77.7	1	0,18%
TRIPTASA EN SUERO		1	0,18%
ALFA-GALACTOSIDASA A	V77.7	1	0,18%
Lpa	90.5	1	0,18%
FENOTIPO ALFA 1 ANTITRIPSINA	V80.0	1	0,18%
LIPASA ÁCIDA (piel)	86.19	1	0,18%
LÁCTICO postprandial	V77.7	1	0,18%
CERULOPLASMINA	90.5	1	0,18%
Insulina/glucosa		1	0,18%
IDURONIDASA alfa	V77.7	1	0,18%
HEPARAN N SULFATASA	V77.7	1	0,18%
GH		1	0,18%
CREATININA		1	0,18%
Dry spot ÁCIDOS ORGÁNICOS	V77.7	1	0,18%
GALACTOCEREBROSIDASA (Krabbe)piel	86.19	1	0,18%
Equilibrio ácido base capilar		1	0,18%
ESFINGOMIELINASA (Niemann pick tipo B)	V77.7	1	0,18%
APO A	90.5	1	0,18%

CDT test: Porcentaje de transferrina deficientemente carboxilada.

Tabla 28: Periodo 2008-2010. Pruebas complementarias con resultado alterado, en frecuencia absoluta y % por pacientes (n=545).

Nombre categoría prueba complementaria alterada	CIE-9-MC	Absoluto	% de pacientes (n=545)
NO pruebas complementarias alteradas		330	60,55%
GENÉTICA otra	V80.0	78	14,31%

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

RM craneal	88.91	38	6,97%
CARDIO ESTUDIO		31	5,69%
TAC craneal	87.03	30	5,50%
EcoCG	88.72	30	5,50%
BIOPSIA	91.5-91.6	27	4,95%
ABDOMINAL ECOGRAFÍA	88.76	23	4,22%
EEG	89.14	21	3,85%
PEAT	95.46	19	3,49%
DENSITOMETRÍA ÓSEA	88.98	17	3,12%
r-LDL gen (Lipochip)	V80.0	15	2,75%
RX OTRA		13	2,39%
OFTALMOLOGÍA		12	2,20%
ENG	93.09	11	2,02%
gen de MTHFR	V80.0	10	1,83%
TROMBOFILIA FAMILIAR, MUTACIONES	V80.0	10	1,83%
FONDO DE OJO	95.03	8	1,47%
GEN GALT	V80.0	7	1,28%
ECOGRAFÍA CEREBRAL	88.71	6	1,10%
POLISOMNOGRAFÍA	89.17	5	0,92%
ABCD 1 GEN	V80.0	5	0,92%
Array CGH	V80.0	4	0,73%
DMD/BMD GEN	V80.0	3	0,55%
EMG	93.08	3	0,55%
GAUCHER GEN	V80.0	3	0,55%
ÁCIDOS ORGÁNICOS IBC	V77.7	2	0,37%
GEN HEXA A	V80.0	2	0,37%
ACTIVIDAD ENZIMÁTICA HEXA A	V77.7	2	0,37%
ANGIORM	88.91	2	0,37%
PESS		2	0,37%
BETA GLUCOSIDASA ACTIVIDAD (Gaucher)	V77.7	2	0,37%
CARIOTIPO	90.58	1	0,18%
SCN1A GEN	V80.0	1	0,18%
RM lumbosacra	88.93	1	0,18%
ASPIRADO NASOFARÍNGEO GRIPE B		1	0,18%
RM cervical	88.93	1	0,18%

RESULTADOS: Periodo 2008-2010

FOSFOMANOSAISOMERASA ACTIVIDAD	V77.7	1	0,18%
Pompe Dry Spot (a glucosidasa a)	V77.7	1	0,18%
ESPECTROSCOPIA RM		1	0,18%
mutación factor V de Leiden	V80.0	1	0,18%
LPL ACTIVIDAD	V77.7	1	0,18%
GEN MPI (CDG Ib)	V80.0	1	0,18%
Gen de la protrombina	V80.0	1	0,18%
EMG/ENG	93.08/93.09	1	0,18%
CADENA RESPIRATORIA	V80.0	1	0,18%

MTHFR: Metilen-tetrahidrofolato reductasa; RX: Radiografía; IBC: Instituto de Bioquímica Clínica.

10.2 Periodo de 1 septiembre 2008 a 31 julio de 2015

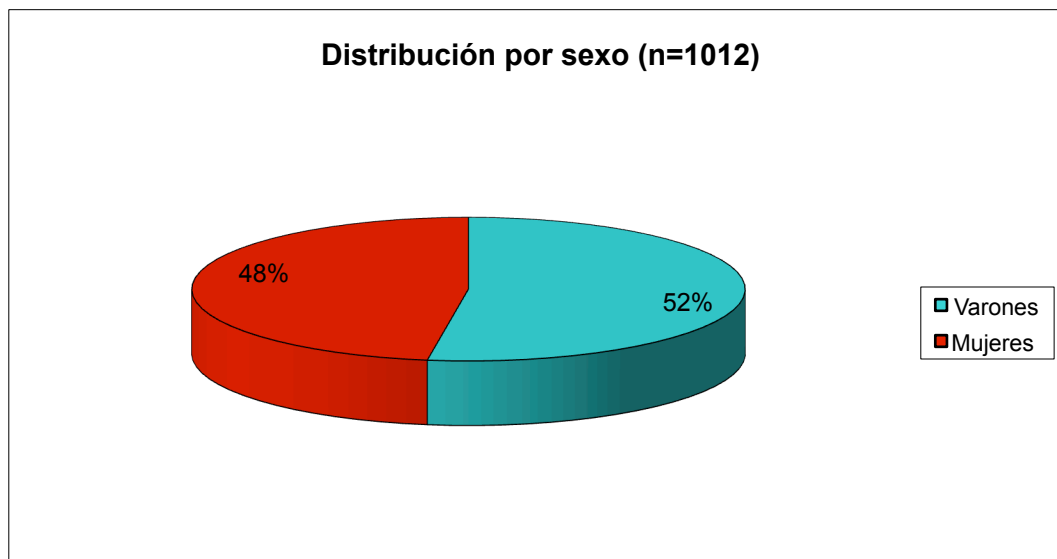
Una vez terminada la recogida de batos para este estudio, la base de datos se continuó empleando como herramienta asistencial, por lo que se han seguido recogiendo los pacientes atendidos por la unidad, con sus motivos de consulta, diagnósticos y estudios complementarios solicitados, por parte del médico titular de la consulta (Dra. MC.G.J.). No se solicitaron historias clínicas de la mayoría de los pacientes añadidos, así que es posible que alguno de los datos no estén completamente actualizados.

En esta base de datos, de igual estructura, que ha podido sufrir variaciones, pues es una base de datos dinámica, que se va adaptando a las necesidades asistenciales, diagnósticas, terapéuticas, y a los progresivos avances científicos.

10.2.1 Características epidemiológicas

En dicha base de datos que recoge pacientes entre el 1 de septiembre de 2008 y el 31 de julio de 2015, están recogidos 1012 pacientes, con la siguiente distribución por sexos: 530 varones (52%) y 482 mujeres (48%).

Gráfico 4: Periodo 2008-2015. Distribución de los casos por sexo (n=1012).



RESULTADOS: Periodo 2008-2015

La edad media en el momento de la primera visita fue de 4,86 años, con una moda de 0,06 años, mediana de 1,71 años y una desviación estándar de 8,2 años. El rango de edades fue de recién nacido a 60,51 años.

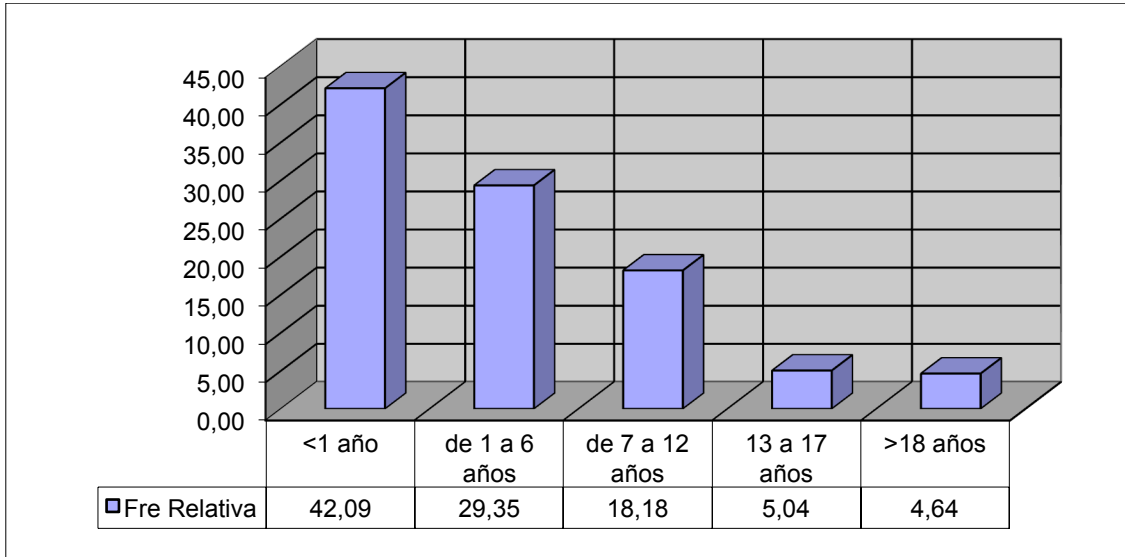
La distribución por edades en la primera consulta, de los pacientes valorados en la consulta atendiendo a los intervalos de edad: menor a un año (lactantes), de 1 año a 6 años (preescolares), de 7 a 12 años (escolares), de 13 a 18 años (adolescentes) y mayores de 18 años (adultos), responde a las siguientes frecuencia absolutas, relativas y gráfico. Considerando que de los 1012 pacientes, en 7 no fue posible calcularla, por no estar recogido alguno de los datos necesarios en su registro.

Tabla 29: Periodo 2008-2015. Distribución de los casos por rango de edades en número absoluto y relativo (n=1012).

Rango de Edades	Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)
< 1 año	426	42,09%
1-6 años	297	29,35%
7-12 años	184	18,18%
13-17 años	51	5,04%
>18 años	47	4,64%
No consta	7	0,69%
Total	1012	

Gráfico 5: Periodo 2008-2015. Distribución por edades (n=1012) (ver en página siguiente).

RESULTADOS: Periodo 2008-2015



10.2.2 Procedencia de los pacientes

La procedencia de los pacientes valorados por la unidad de metabolismo es la recogida en la tabla 30. Se puede observar que el mayor número de las valoraciones de la unidad son generadas por el mismo hospital, con un 50,3% de las solicitudes de valoración (planta de hospitalización, otras consultas del hospital, neonatal, neuropediatría, urgencias y UCI, por este orden, pudiendo observarse en la tabla 31, como se distribuyen éstas); seguida por la demanda del cribado neonatal (20,36%) y atención primaria (14,82%). Las derivaciones de otros centros hospitalarios (Hospital Clínico Universitario, Huesca, Logroño, Teruel, Alcañiz, Barbastro, Calatayud, Soria, Calahorra y de otras comunidades) son el 8,2%, los estudios de familiares afectos de patología metabólica, para ofrecer asesoramiento genético ha alcanzado el 4,25%, un 1,38% procede de otras vías, y un 0,69% no quedó registrado.

Tabla 30: Periodo 2008-2015. Procedencia de los pacientes valorados en la consulta de metabolismo (n=1012).

Procedencia	Absoluta (n)	%	% acumulado
Planta	227	22,43	50,30%
Consultas	145	14,33	
Neonatal	60	5,93	
Urgencias	51	5,04	

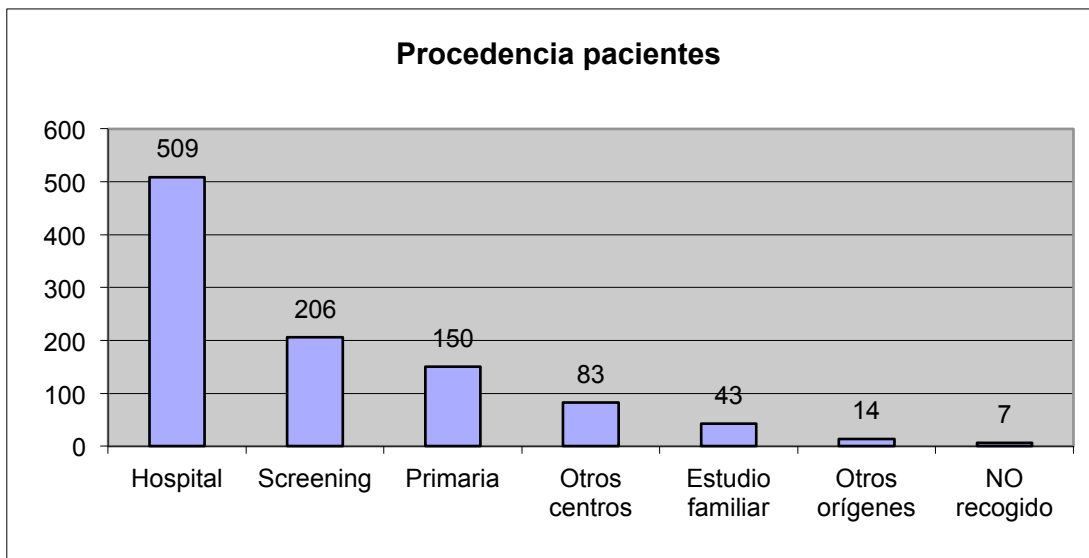
RESULTADOS: Periodo 2008-2015

Neuropediatría	20	1,98	
UCI	6	0,59	
Cribado neonatal	206	20,36	20,36%
Atención primaria	150	14,82	14,82%
Otros centros hospitalarios	83	8,20	8,20%
Estudio familiar	43	4,25	4,25%
Otros	14	1,38	1,38%
No registrado	7	0,69	0,69%
Total	1012		

Tabla 31: Periodo 2008-2015. Desglose de los pacientes procedentes del hospital.

Origen hospital	Absoluto (n)	Relativo (%)
Planta hospitalización	227	44,60%
Consultas hospital	145	28,49%
Neonatal	60	11,79%
Urgencias	51	10,02%
Neuropediatría	20	3,93%
UCI	6	1,18%
Total	509	

Gráfico 6: Periodo 2008-2015. Procedencia de los pacientes (n=1012).



10.2.3 Motivos de consulta

El listado de los posibles motivos de consulta que se podían consignar en la base de datos se incrementó en 27 nuevos motivos (mayúsculas) y/o submotivos (minúsculas), que están recogidos en la sección 15.1.1, nuevos motivos de consulta del anexo 2, asociados a su respectivo CIE-9-MC. Lo que incrementa la lista de posibles motivos de consulta a 144.

Los motivos de consulta recogidos en la base de datos, se muestran en la siguiente tabla, se podían consignar un total de 144 motivos de consulta diferentes. En la base de datos se usaron de esos 144 posibles, 104 categorías, recogiendo un total de 1311 motivos de consulta, que repartidos entre los 1012 pacientes, hace una media de 1,30 motivos de consulta por paciente.

Tabla 32: Periodo 2008-2015. Motivos de consulta expresados en frecuencia absoluta (n) y relativa por paciente (n=1012).

Motivo de consulta	CIE-9-MC	Absoluto	% de pacientes (n=1012)
SCREENING NEONATAL ALTERADO	796.6	224	22,13%
HIPERLIPEMIA	272.4	195	19,27%
HIPOGLUCEMIA	251.2	150	14,82%
FAMILIAR AFECTO		85	8,40%
FENOTIPO	759.9	51	5,04%
TRASTORNOS PAROXÍSTICOS	780.3	46	4,55%
HIPOTONÍA	358.8	37	3,66%
HERMANO AFECTO		36	3,56%
RETRASO PSICOMOTOR	315.9	34	3,36%
OTROS		31	3,06%
DOLORES	729.5	20	1,98%
REALIZAR ESTUDIO METABÓLICO		18	1,78%
ENCEFALOPATÍA AGUDA	780.0	17	1,68%
HEPATOMEGALIA	789.1	16	1,58%
HIPERHOMOCISTEINEMIA	270.4	15	1,48%
HIPOCOLESTEROLEMIA	272.5	14	1,38%
CONTROL TRATAMIENTO/DIETA	V65.3	14	1,38%
RETRASO-PÉRDIDA PONDERAL	783.4	14	1,38%
HALLAZGO CASUAL		12	1,19%
HIPERLACTACIDEMIA	276.2	11	1,09%
APNEAS	786.03	11	1,09%
HIPERTRIGLICERIDEMIA	272.1	10	0,99%
TRASTORNOS DE LA MARCHA	781.2	9	0,89%
HIPERAMONIEMIA	270.6	9	0,89%
ANOREXIA/RECHAZO ALIMENTO	783.0	9	0,89%

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

ESPLENOMEGALIA	789.2	9	0,89%
ACIDOSIS METABÓLICA	276.2	9	0,89%
HEPATOPATÍA	573.9	9	0,89%
DOLOR MUSCULAR	729.1	8	0,79%
HIPERLAXITUD	728.4	8	0,79%
HIPERTRANSAMINASEMIA	790.4	8	0,79%
epiléptico	780.39	8	0,79%
TROMBOSIS	453.9	8	0,79%
FATIGABILIDAD	780.79	6	0,59%
EXCITABILIDAD/IRRITABILIDAD	779.2	6	0,59%
REGRESIÓN/DETERIORO	330.9	6	0,59%
MACROCEFALIA	756.0	5	0,49%
HIPERTONÍA	728.85	5	0,49%
MIOCARDIOPATÍA	425	4	0,40%
MANCHAS	709.9	4	0,40%
OLOR ORINA	788.69	4	0,40%
ANEMIA	285.9	4	0,40%
HIPOPIGMENTACIÓN	709.00	4	0,40%
HIPERCKEMIA	790.99	3	0,30%
DESHIDRATACIÓN	276.51	3	0,30%
TRAUMATISMO CRÁNEO ENCEFÁLICO (TCE)	959.01	3	0,30%
no epiléptico		3	0,30%
SOMNOLENCIA	780.54	3	0,30%
ALTERACIÓN AMINOÁCIDOS	270	3	0,30%
INTOXICACIÓN (NEONATAL)	779.2	3	0,30%
VÓMITOS CÍCLICOS	353.2	3	0,30%
Inestabilidad	781.3	3	0,30%
MICROCEFALIA	742.1	3	0,30%
PARESIA	344.9	3	0,30%
PANCITOPENIA	284.19	3	0,30%
hipertrófica miocardiopatía	425.1	3	0,30%
TORPEZA MOTRIZ	315.4	2	0,20%
CATARATAS CONGÉNITAS	743.30	2	0,20%
DISFAGIA/ALTERACIÓN DEGLUCIÓN	787.2	2	0,20%
DISTONÍA	336.6-336.7	2	0,20%
ASTENIA/DECAIMIENTO	780.79	2	0,20%
ASIMETRÍA	759.9	2	0,20%
INTOLERANCIA FRUTA	271.2-579.8	2	0,20%
miositis	729.1	2	0,20%
PTOSIS	374.30	2	0,20%
OTRAS ALTERACIONES OCULARES	379.9	2	0,20%
ALTERACIÓN COMPORTAMIENTO	312.9	2	0,20%
PCR (Parada Cardio Respiratoria)	427.5	2	0,20%
HIPERURICEMIA	790.6	2	0,20%
HIPERPIGMENTACION	709.00	2	0,20%
PARADA CARDIORESPIRATORIA (PCR) neonatal	427.5	2	0,20%
OTRAS ALTERACIONES OCULOMOTRICIDAD	378.9	2	0,20%
ALTERACIONES CEFÁLICAS/FONTANELA	756.0-754.0	2	0,20%
SÍNTOMAS ARTICULARES	710-719	2	0,20%

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

DÉFICIT VISUAL	369.9	2	0,20%
Alteración perfil AGCML	272.9	2	0,20%
ALTERACIONES DE LOS PIES	755.67	2	0,20%
TRASTORNOS DEL LENGUAJE	315.3	1	0,10%
VÓMITOS	787.03	1	0,10%
AFECTACION ESTADO GENERAL		1	0,10%
Albinismo (Hijo de madre)	270.2	1	0,10%
CEFALEA	784.0	1	0,10%
ALTERACIONES COLUMNA	756.10	1	0,10%
ATENCIÓN DEFICIENTE	314.0	1	0,10%
ESTRABISMO	378.30	1	0,10%
Marcha puntillas	781.2	1	0,10%
MACROGLOSIA	750.15	1	0,10%
POLIDIPSIA	783.5	1	0,10%
POLIMALFORMADO	759.7	1	0,10%
POLIURIA	788.42	1	0,10%
PROBLEMAS ESCOLARES	315.2	1	0,10%
neutropenia	288.00	1	0,10%
SUFRIMIENTO PERINATAL	768.3	1	0,10%
HEMATOLOGICAS ALTERACIONES	280-289	1	0,10%
CROMOSOMOPATÍA estudio		1	0,10%
Subluxación cristalino	379.32	1	0,10%
TEMBLOR	781.0	1	0,10%
EAL (episodio aparentemente letal)		1	0,10%
TETRAPARESIA	343.2	1	0,10%
TICS	307.2	1	0,10%
miocardiopatía dilatada		1	0,10%
DIFICULTAD RESPIRATORIA	519.9	1	0,10%
DIARREA	787.91	1	0,10%
RESPIRATORIO/ESTRIDOR/AFONÍA/RONQUERA	784.41	1	0,10%

AGCML: ácidos grasos de cadena muy larga.

10.2.4 Diagnósticos

En la base de datos con fecha de 31/07/2015, había 298 diagnósticos y subdiagnósticos posibles, a los 255 de la base de datos de 2010, se añadieron 43 nuevos diagnósticos (ver anexo 2. sección 15.4.1 Diagnósticos añadidos a la base de datos 2015) asociados a su respectivo CIE-9-MC. En este periodo, se utilizaron 154 categorías diagnósticas-subdiagnósticos diferentes, se contabilizaron un total de 2006 diagnósticos-subdiagnósticos para los 1012, pacientes, y una media de 1,98 diagnósticos por paciente. Los diagnósticos, que constaban en la base de datos en julio de 2015, son los que pueden observarse en la tabla siguiente, por agrupaciones diagnósticas

Tabla 33: Periodo 2008-2015. Agrupaciones diagnósticas. N=1012.

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

		n=1012 pacientes			
Agrupación diagnóstica	Diagnóstico	CIE-9-MC	Absoluto (n)	% pacientes	Orden
NO ENFERMEDAD METABÓLICA		V65.5	397	39,23%	1°
EN ESTUDIO		V65.9	203	20,06%	2°
NORMALIDAD		V65.5	151	14,92%	4°
SCREENING NEONATAL ALTERADO¹		796.6	91	8,99%	7°
MIOSITIS		728.0	17	1,68%	11°
ALTERACIONES METABOLISMO AA Y PÉPTIDOS			132	13,04%	6°
	HIPERFENILALANINEMIA ²	270.1	55	5,43%	
	AZUFRADOS AA ALTERACIÓN ³	270.4	16	1,58%	
	TIROSINA AA ALTERACIÓN ⁴	270.2	23	2,27%	
	GABA, GLICINA, SERINA Y PROLINA ALTERACIÓN AA ⁵	270.7	10	0,99%	
	RAMIFICADOS AA, ALTERACIÓN ⁶	270.3	19	1,88%	
	TRASTORNO CICLO DE LA UREA ⁷	270.6	3	0,30%	
	LISINA ALTERACIÓN AA ⁸	270.7	2	0,20%	
	TRIMETILAMINURIA	270.8	4	0,40%	
ALTERACIONES METABOLISMO GLÚCIDOS			144	14,23%	5°
	HIPOGLUCEMIA CETOGENICA	251.2	113	11,17%	
	Otras hipoglucemias	251.2	17	1,68%	
	GALACTOSEMIA ⁹	271.1	7	0,69%	
	GLUCOGENOSIS ¹⁰	271.0	6	0,59%	
	FRUCTOSA, errores congénitos	271.2	1	0,10%	
ALTERACIONES METABOLISMO DE ÁCIDOS GRASOS Y CETONAS			26	2,57%	9°
	BETA OXIDACIÓN ¹¹	277.85	26	2,57%	
	CETÓLISIS DEFECTOS ¹²	277.87	2	0,20%	
ALTERACIONES DE METABOLISMO LIPÍDICO Y LIPOPROTEÍNAS			198	19,57%	3°
	DISLIPEMIA ¹³	272	198	19,57%	

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

DEFECTOS ENERGÉTICOS:					
Enfermedad mitocondrial ¹⁴	277.86	9	0,89%	14°	
DEFECTOS CONGÉNITOS DE GLICOSILACIÓN Y OTRAS MODIFICACIONES DE PROTEÍNAS¹⁵	271.9	8	0,79%	15°	
ENFERMEDADES LISOSOMALES		23	2,27%		10°
LIPIDOSIS ¹⁶		15	1,48%		
MUCOPOLISACARIDOSIS ¹⁷	277.5	7	0,69%		
MUCOLIPIDOSIS ¹⁸		1	0,10%		
ENFERMEDADES PEROXISOMALES¹⁹	277.86	9	0,89%	13°	
METABOLISMO PURINAS, PIRIMIDINAS Y NUCLEÓTIDOS ALTERACIÓN²⁰	277.2	2	0,20%		16°
deficiencia HPRT	277.2	1	0,10%		
AICARDI GOUTIÈRES	330.0	1	0,10%		
CANAVAN ENFERMEDAD	270.9-330.0	1	0,10%	17°	
TRASTORNOS EN EL METABOLISMO DE VITAMINAS Y COFACTORES		13	1,28%		12°
PIRIDOXINA Y PIRIDOXAL FOSFATO	277.89-266.9	1	0,10%		
FOLATO METABOLISMO	281.2	1	0,10%		
COFACTOR DEL MOLIBDENO		1	0,10%		
VITAMINA B12 alteración metabolismo ²¹	266.2	10	0,99%		
OTROS DIAGNÓSTICOS		56	5,53%		8°
CROMOSOMOPATÍA		11	1,09%		
HIPERCRECIMIENTOS		8	0,79%		
COLAGENOPATÍA	710.0	9	0,89%		
ENFERMEDAD MUSCULAR	359	9	0,89%		
ALBINISMO	270.2	3	0,30%		
ENFERMEDAD DE FONG (síndrome onicopatelar)	756.89	3	0,30%		
ACONDROPLASIA	756.4	3	0,30%		

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

HIPOACONDROPLASIA	756.4	1	0,10%
DIETA CETÓGENA control		2	0,20%
CAFHEY, enfermedad	756.59	2	0,20%
COCKAYNE SÍNDROME	757.39	1	0,10%
ALFA 1 ANTITRIPSINA DÉFICIT	277.6	1	0,10%
MASTOCITOSIS	202.6	1	0,10%
DISTROFIA TORÁCICA ASFIXIANTE	756.4	1	0,10%

AA: aminoácidos; HPRT: hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa.

Especificaciones numéricas sobre la tabla 33:

1. SCREENING NEONATAL ALTERADO: Hay registrados 91 pacientes con este diagnóstico, que se distribuyen en frecuencias absolutas y relativas según la siguiente tabla.

Tabla 34: Periodo 2008-2015. Grupo cribado neonatal alterado.

Cribado neonatal alterado (796.6)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
HIPERFENILALANINEMIA	270.1	43	47,25%
TIROSINA AA ALTERACIÓN	270.2	21	23,08%
BETA OXIDACIÓN	277.85	10	10,99%
RAMIFICADOS AA ALTERACIÓN	270.3	6	6,59%
AZUFRADOS AA ALTERACIÓN	270.4	4	4,40%
GABA, GLICINA, SERINA Y PROLINA ALTERACIÓN AA	270.7	3	3,30%
VITAMINA B12 alteración metabolismo	266.2	2	2,20%
HIPERAMONIEMIA: hhh	270.6	1	1,10%
		91	

AA: aminoácidos; hhh: hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinuria.

2. HIPERFENILALANINEMIA: constan 55 pacientes con este diagnóstico, que se distribuyen según la siguiente tabla 35. De estos, 43 (78,18%) provienen del programa de cribado neonatal.

Tabla 35: Periodo 2008-2015. Grupo hiperfenilalaninemia.

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

HIPERFENILALANINEMIA (270.1)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
PKU moderada	270.1	22	40%
PKU clásica	270.1	15	27,27%
hpa benigna	270.1	7	12,73%
PKU suave	270.1	6	10,91%
EN ESTUDIO	V65.9	3	5,45%
PKU transitoria	270.1	2	3,64%
SCREENING NEONATAL ALTERADO	796.6	43	78,18%
		55	

PKU: fenilcetonuria; hpa: hiperfenilalaninemia.

3. AZUFRADOS AA ALTERACIÓN: hay 16 pacientes que cuentan con este diagnóstico. Se distribuyen en frecuencias absolutas y relativas según la siguiente tabla. De éstos, 4 (25%) provienen del programa de cribado neonatal.

Tabla 36: Periodo 2008-2015. Grupo alteración aminoácidos azufrados.

AZUFRADOS AA ALTERACIÓN (270.4)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Déficit CBS no sensible B6	270.4	6	37,50%
Hipermetioninemia por déficit MAT I/III	270.4	4	25%
Déficit CBS sensible B6	270.4	2	12,50%
Déficit MTFHR	270.4	2	12,50%
Déficit sistema metionina sintasa (CbIE, G)	270.4	1	6,25%
VITAMINA B12 alteración metabolismo	266.2	1	6,25%
EN ESTUDIO	V65.9	3	18,75%
HOMOCISTINURIA	270.4	12	75%
SCREENING NEONATAL ALTERADO	796.6	4	25%
		16	

AA: Aminoácidos; CBS: Cistationina Beta Sintasa; MTFHR: metilen-tetrahidrofolato-reductasa; MAT: metionina adenosil transferasa.

4. TIROSINA AA ALTERACIÓN: En la base de datos, 23 pacientes cuentan con este diagnóstico, 21 (91,30%) provienen del programa de cribado neonatal, se pueden ver distribuidos en frecuencias absolutas y relativas en la siguiente tabla.

Tabla 36: Periodo 2008-2015. Grupo alteración aminoácido tirosina.

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

TIROSINA AA ALTERACIÓN (270.2)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Tirosinemia transitoria del RN	270.2	20	86,96%
Tirosinemia tipo IA o hepatorenal	270.2	2	8,70%
EN ESTUDIO	V65.9	1	4,35%
SCREENING NEONATAL ALTERADO	796.6	21	91,30%
		23	

AA: aminoácidos; RN: recién nacido.

5. GABA, GLICINA, SERINA Y PROLINA ALTERACIÓN AA: 10 pacientes tienen este diagnóstico asignado, 4 (40%) provienen del programa de cribado neonatal.

Tabla 37: Periodo 2008-2015. Grupo alteración aminoácidos gaba, glicina, serina y prolina.

GABA, GLICINA, SERINA Y PROLINA ALTERACIÓN AA (270.7)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Hidroxiprolina oxidasa deficiencia	270.7	3	30%
Hiperglicinemia transitoria neonatal	270.7	2	20%
Hiperglicinemia no cetósica	270.7	20	20%
Iminoglicinuria	270.7	1	10%
PORTADOR		2	20%
EN ESTUDIO	V65.9	2	20%
SCREENING NEONATAL ALTERADO	796.6	4	40%
		10	

AA: aminoácidos.

6. RAMIFICADOS AA, ALTERACIÓN: 19 pacientes cuentan con este diagnóstico. 7 (36,84%) provienen del programa de cribado neonatal. Se distribuyen según la siguiente tabla.

Tabla 38: Periodo 2008-2015. Grupo alteración aminoácidos ramificados.

RAMIFICADOS AA, ALTERACIÓN (270.3)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Déficit 3 metilcrotonil CoA carboxilasa	270.9	8	42,11%
Isobutiril CoA deshidrogenasa	270.3	3	15,79%
AMM defecto metilmalonil CoA mutasa	270.3	2	10,53%
Déficit biotinidasa	277.6	2	10,53%

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

AMM defecto metabolismo B12 CblA, B	270.3	1	5,26%
Jarabe de Arce clásico (severa BCKD def)	270.3	1	5,26%
Acidemia isovalérica	270.3	1	5,26%
EN ESTUDIO	V65.9	7	36,84%
SCREENING NEONATAL ALTERADO	796.6	7	36,84%
		19	

AA: aminoácidos; BCKD: branched chain keto acid dehydrogenase; AMM: Aciduria Metil Malónica.

7. TRASTORNO CICLO DE LA UREA: los 3 pacientes que cuentan con este diagnóstico se distribuyen según la siguiente tabla.

Tabla 39: Periodo 2008-2015. Grupo trastornos del ciclo de la urea.

TRASTORNO CICLO DE LA UREA (270.6)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Defecto OTC	270.6	2	66,67%
hhh	270.6	1	33,33%
HIPERAMONIEMIA	270.6	3	100%
		3	

OTC: ornitina transcarbamilasa; hhh: hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinuria.

8. LISINA ALT AA: 2 pacientes cuentan con este diagnóstico, que se distribuyen como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 40: Periodo 2008-2015. Grupo alteración aminoácido lisina.

LISINA ALT AA (270.7)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Intolerancia proteínas lisinuria	270.7	1	50%
Aciduria glutárica tipo I	270.7	1	50%
		2	

AA: aminoácidos.

9. GALACTOSEMIA: 7 pacientes cuentan con este diagnóstico, todos ellos afectados de la forma clásica por déficit de GALT, como se muestra en la tabla siguiente.

Tabla 41: Periodo 2008-2015. Grupo galactosemia.

GALACTOSEMIA (271.1)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
-----------------------------	-----------------	---------------------	---------------------

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

Galactosemia clásica (GALT)	271.1	7	100%
		7	

GALT: Galactosa-1-fosfato uridilTransferasa.

10. GLUCOGENOSIS: 6 pacientes cuentan con este diagnóstico. Se pueden ver su distribución en frecuencias absolutas y relativas en la siguiente tabla.

Tabla 42: Periodo 2008-2015. Grupo glucogenosis.

GLUCOGENOSIS (271.0)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Glucogenosis IX	271.0	3	50%
Glucogenosis II (Pompe)	271.0	1	16,67%
Glucogenosis Ib	271.0	1	16,67%
Glucogenosis VI	271.0	1	16,67%
		6	

11. BETA OXIDACIÓN: 26 pacientes tienen este diagnóstico, 10 (38,46%) de ellos, provienen del programa de cribado neonatal. Su distribución en frecuencias absolutas y relativas se puede ver en la siguiente tabla.

Tabla 43: Periodo 2008-2015. Grupo trastornos de la beta oxidación.

BETA OXIDACIÓN (277.85)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
mcad	277.85	11	42,31%
scad	277.85	6	23,08%
vlcad	277.85	3	11,54%
lchad	277.85	1	3,85%
Defecto proteína trifuncional mitocondrial	277.85	1	3,85%
cpt1	277.85	1	3,85%
Deficiencia múltiple acil coA deshidrogenasa	277.85	1	3,85%
MIOSITIS: lchad	728.0	1	3,85%
Portador mcad		2	7,69%
EN ESTUDIO	V65.9	9	34,62%
SCREENING NEONATAL ALTERADO	796.6	10	38,46%
		26	

MCAD: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency o deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media; SCAD: Short-chain acyl-Coa dehydrogenasa deficiency o

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta; VLCAD: Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency o deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga; LCHAD: Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency o deficiencia de 3hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga; CPT1: Carnitina palmitoiltransferasa I.

12. CETÓLISIS DEFECTOS: 2 pacientes con este diagnóstico, ambos todavía pendientes de completar estudio y confirmación.

Tabla 44: Periodo 2008-2015. Grupo trastornos cetólisis.

CETÓLISIS DEFECTOS (277.87)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
EN ESTUDIO	V65.9	2	100%
		2	

13. DISLIPEMIA: 198 pacientes cuentan en la base de datos con este diagnóstico. Su distribución puede apreciarse en la tabla siguiente.

Tabla 45: Periodo 2008-2015. Grupo diagnóstico dislipemias.

DISLIPEMIA (272)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Hipercolesterolemia poligénica	272.0	98	49,49%
Hipercolesterolemia familiar	272.0	57	38,79%
rLDL mutación		31	15,66%
Hipertrigliceridemia familiar	272.1	12	6,06%
HIPOCOLESTEROLEMIA	272.5	12	6,06%
Hipobetalipoproteinemia familiar	272.5	9	4,55%
Hiperlipidemia familiar combinada	272.4	3	1,52%
Hipobetaquerolemia	272.5	1	0,51%
Hiperlipoproteinemia	272.4	1	0,51%
Déficit de LPL	272.5	1	1,06%
		198	

LPL: lipoprotein lipasa.

14. Enfermedad mitocondrial: 9 pacientes tienen asignado este diagnóstico, y se distribuyen según la siguiente tabla.

Tabla 46: Periodo 2008-2015. Grupo enfermedades mitocondriales.

ENFERMEDAD MITOCONDRIAL (277.86)	CIE-9-MC	Absoluto (n)	Relativo (%)
----------------------------------	----------	--------------	--------------

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

Defecto oxphos	277.86	3	33,33%
Leigh síndrome	330.8	2	22,22%
Síndrome de Pearson		2	22,22%
Aciduria 3 metilglutacónica	270.9	1	11,11%
		9	

Oxphos: fosforilación oxidativa.

15.DEFECTOS CONGÉNITOS DE GLICOSILACIÓN: 8 pacientes cuentan con este diagnóstico, distribuidos según la siguiente tabla.

Tabla 47: Periodo 2008-2015. Grupo defectos congénitos de la glicosilación.

DÉFICIT CONGÉNITO GLICOSILACIÓN (271.9)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
cdg-ix	271.9	2	25%
cdg-la	271.9	2	25%
cdg-lb	271.9	1	12,5%
Cdg-Ild	271.9	1	12,5%
EN ESTUDIO (perfil cdg-l)	V65.9	1	12,5%
		8	

cdg: Congenital disorder of glycosylation o defecto congénito de la glicosilación.

16.LIPIDOSIS: 15 pacientes cuentan con este diagnóstico, mostrando la distribución que se puede ver en la siguiente tabla.

Tabla 48: Periodo 2008-2015. Grupo lipidosis.

LIPIDOSIS	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Gaucher	272.7	4	26,67%
Leucodistrofia metacromática	330.0	3	20%
GM2 Gangliosidosis Enf Tay Sachs	330.1	2	13,33%
Depósito ésteres de colesterol	272.7	2	13,33%
GM1 Gangliosidosis	330.1	1	6,67%
Krabbe	330.0	1	6,67%
Niemann Pick tipo B	272.7	1	6,67%
Fabry	272.7	1	6,67%
		15	

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

17. MUCOPOLISACARIDOSIS: 7 pacientes, con la distribución que se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 49: Periodo 2008-2015. Grupo mucopolisacaridosis.

MUCOPOLISACARIDOSIS (277.5)	CIE-9-MC	Absoluto (n)	Relativo (%)
San Filippo mps III	277.5	3	42,86%
Hurler mps I	277.5	2	28,57%
Hunter mps II	277.5	2	28,57%
		7	

mps: mucopolisacaridosis.

18. MUCOLIPIDOSIS: 1 paciente con este diagnóstico.

Tabla 50: Periodo 2008-2015. Grupo mucopolipidosis.

MUCOLIPIDOSIS	CIE-9-MC	Absoluto (n)	Relativo
Mucopolipidosis tipo II o I cell	272.7	1	100%
		1	

19. ENFERMEDADES PEROXISOMALES: 9 pacientes con este diagnóstico, distribuidos como se aprecia en la siguiente tabla.

Tabla 51: Periodo 2008-2015. Grupo enfermedades peroxisomales.

PEROXISOMALES (277.86)	CIE-9-MC	Absoluto (n)	Relativo (%)
X-ALD	277.86	8	88,89%
Condrodisplasia punctata rizomiélica tipo I	277.86	1	11,11%
		9	

X-ALD: adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.

20. METABOLISMO PURINAS, PIRIMIDINAS Y NUCLEÓTIDOS ALT: 2 pacientes cuentan con este diagnóstico, distribuidos como se aprecia en la tabla 52.

Tabla 52: Periodo 2008-2015. Grupo enfermedades por alteración del metabolismo de las purinas, pirimidinas y nucleótidos.

METABOLISMO PURINAS, PIRIMIDINAS Y NUCLEÓTIDOS ALT (277.2)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
--	----------	--------------	--------------

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

Deficiencia HPTR	277.2	1	50%
Aicardi Goutières	330.0	1	50%
		2	

HPTR: hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa.

21. VITAMINA B12 alteración metabolismo: 10 pacientes cuentan con este diagnóstico, distribuidos como se puede observar en la tabla 53. 3 (30%) de ellos, provienen del programa de cribado neonatal.

Tabla 53: Periodo 2008-2015. Grupo alteración metabolismo vitamina B12.

VITAMINA B12 alteración metabolismo (266.2)	CIE-9-MC	Absoluta (n)	Relativa (%)
Déficit vitamina B12 adquirido	281.1	5	50%
BETA OXIDACIÓN: scad	277.85	1	10%
Deficiencia transcobalamina II		1	10%
AZUFRADOS AA ALTERACIÓN: déficit MAT I/III	270.4	1	10%
NO ENFERMEDAD METABÓLICA	V65.5	1	10%
EN ESTUDIO	V65.9	3	30%
SCREENING NEONATAL ALTERADO	796.6	3	30%
		10	

scad: Short-chain acyl-Coa dehidrogenasa deficiency o deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta; MAT: metionina adenosil transferasa.

10.2.5 Diagnóstico de los exitus en el periodo 2008-2015

En agosto de 2015, constaba en la base de datos 17 exitus, que presentaban los diagnósticos que se pueden apreciar en la siguiente tabla.

Tabla 54: Periodo 2008-2015. Diagnósticos de los pacientes exitus.

Diagnóstico	Diagnóstico	CIE-9-MC	Absoluto (n)	Relativo (%)
PEROXISOMALES	X-ALD	277.86	3	17,65%
AZUFRADOS AA ALTERACIÓN	Déficit CBS no sensible a B6	270.4	2	11,76%
ENFERMEDAD MITOCONDRIAL	ENFERMEDAD MITOCONDRIAL	277.86	1	11,76%
	Leigh síndrome	330.8	1	
DÉFICIT CONGÉNITO	cdg-lx		1	11,76%

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

GLICOSILACIÓN				
	cdg-EN ESTUDIO	271.9	1	
TRASTORNOS EN EL METABOLISMO DE VITAMINAS Y COFACTORES	Piridoxamina 5 fosfato oxidasa deficiencia	277.89-266.9	1	5,88%
TRASTORNOS EN EL METABOLISMO DE VITAMINAS Y COFACTORES	COFACTOR DEL MOLIBDENO		1	5,88%
MUCOPOLISACARIDOSIS	Hurler mps I	277.5	1	5,88%
LIPIDOSIS	Krabbe	330.0	1	5,88%
RAMIFICADOS AA, ALTERACIÓN		270.3	1	5,88%
CROMOSOMOPATÍA			1	5,88%
EN ESTUDIO		V65.9	1	5,88%
VITAMINA B12 alteración metabolismo	Deficiencia transcobalamina II	266.2	1	5,88%
			17	

X-ALD: adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X; AA: aminoácidos; CBS: cistationina beta sintasa; cdg: congenital disorder of glycosylation o defecto congénito de la glicosilación; mps: mucopolisacaridosis.

10.2.6 Analíticas y pruebas complementarias del periodo 2008-2015

En las siguientes tablas se presentan todas las pruebas complementarias y determinaciones analíticas, que están recogidas en la base de datos de 2008 a 2015, tanto las que fueron normales, como las alteradas.

Tabla 55: Periodo 2008-2015. Determinaciones analíticas con resultado normal, en frecuencia absoluta y % por pacientes (n=1012).

Nombre categoría	CIE-9-MC	Absoluto	% de pacientes (n=1012)
BIOQUÍMICA	90.5	348	34,39%
AMINOÁCIDOS PLASMA	V77.7	340	33,60%
HEMOGRAMA	90.5	334	33,00%
TRANSAMINASAS		303	29,94%
AMONIO	90.5	229	22,63%
ÁCIDOS ORGÁNICOS	V77.7	224	22,13%

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

LÁCTICO/PIRÚVICO	90.5	206	20,36%
CREATÍN FOSFO QUINASA (CPK)		199	19,66%
HOMOCISTEÍNA plasma	V77.7	159	15,71%
FFA/KB (Free fatty acids/ketogenic bodys)		157	15,51%
HDL COLESTERIOL	90.5	152	15,02%
COLESTEROL TOTAL	90.5	131	12,94%
TRIGLICÉRIDOS	90.5	130	12,85%
Dry spot Acilcarnitinas	V77.7	128	12,65%
TIROIDES HORMONAS	06.19	125	12,35%
GLUCEMIA	90.5	122	12,06%
CORTISOL		104	10,28%
INSULINA		97	9,58%
AGCML (Ácidos grasos de cadena muy larga)	V77.7	97	9,58%
LDL COLESTEROL	90.5	87	8,60%
ÁCIDO FÓLICO	V77.7	87	8,60%
APO A	90.5	84	8,30%
VITAMINA B12	V77.7	82	8,10%
APO B	90.5	80	7,91%
NO analíticas normales		78	7,71%
COBRE	90.5	62	6,13%
Acilcarnitinas (HUMS)	V77.7	60	5,93%
HIERRO metabolismo	90.5	57	5,63%
CERULOPLASMINA	90.5	48	4,74%
GH		44	4,35%
MPS (Mucopolisacáridos)	V77.7	44	4,35%
COAGULACIÓN	90.5	40	3,95%
CDT TEST	V77.7	34	3,36%
PLAQUETAS	90.5	31	3,06%
PTERINAS ORINA	V77.3	27	2,67%
CCETÓNICOS sangre	90.5	26	2,57%
DIHIDRPTERINA REDUCTASA	V77.3	23	2,27%
AMINOÁCIDOS ORINA	V77.7	22	2,17%
SIALOTRANSFERRINAS	V77.7	18	1,78%
ACTH	90.5	17	1,68%

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

CARNITINA	V77.7	16	1,58%
AFP (ALFA-FETOPROTEÍNA)		15	1,48%
LCR	90.0	13	1,28%
ÁCIDOS GRASOS LIBRES	V77.7	11	1,09%
Equilibrio ácido base capilar		10	0,99%
Lpa	90.5	10	0,99%
BIOTINIDASA actividad	V77.7	10	0,99%
LÁCTICO postprandial	V77.7	10	0,99%
OLIGOSACÁRIDOS EN ORINA	V77.7	10	0,99%
LÍPIDOS	90.5	9	0,89%
ALFA 1 ANTITRIPSINA	90.5	9	0,89%
SUCCINILACETONA plasma	V77.7	7	0,69%
NEUROTRANSMITERS	90.0	7	0,69%
ÁCIDO BASE	89.66	6	0,59%
BETA-GALACTOSIDASA	V77.7	6	0,59%
AMINOÁCIDOS LCR	90.0	6	0,59%
PES 208	V77.7	6	0,59%
SAICAR test	V77.7	6	0,59%
CREATININA		5	0,49%
Equilibrio ácido base venoso	89.66	5	0,49%
VITAMINA D	90.5	5	0,49%
BILIRRUBINA DIRECTA	90.5	5	0,49%
BHCG		5	0,49%
BETA-HEXOSAMINIDASA (Piel)	86.19	5	0,49%
QUITOTRIOSIDASA	V77.7	5	0,49%
VITAMINA E	V77.7	4	0,40%
Insulina/glucosa		4	0,40%
Ácidos orgánicos Balagué	V77.7	4	0,40%
ARILSULFATASA B	V77.7	4	0,40%
METIONINA plasma	V77.7	4	0,40%
ORÓTICO EN ORINA	V77.7	4	0,40%
ALFA-GLUCOSIDASA	V77.7	4	0,40%
Acilcarnitinas suero (IBC)	V77.7	3	0,30%
GALACTOSA	V77.4	3	0,30%
IDURONIDASA alfa	V77.7	3	0,30%

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

GALACTOSA 1P	V77.4	3	0,30%
CUERPOS REDUCTORES EN ORINA	V77.7	3	0,30%
ÁCIDOS BILIARES suero	V77.7	2	0,20%
ARILSULFATASA A	V77.7	2	0,20%
METILMALÓNICO orina	V77.7	2	0,20%
AUTOINMUNIDAD ESTUDIO		2	0,20%
Vitamina A	V77.7	2	0,20%
SUCCINIL ACETONA orina	V77.7	2	0,20%
BETA-HEXOSAMINIDASA A	V77.7	2	0,20%
BETA-GLUCURONIDADA	V77.7	2	0,20%
ESTEROLES EN SUERO		2	0,20%
CISTINA plasma	V77.7	2	0,20%
HEXOSAMINIDASA total	V77.7	2	0,20%
GUANIDINOACETATO	V77.7	2	0,20%
GAGs orina (cromatografía)	V77.7	2	0,20%
BETA-GLUCOSIDASA	V77.7	2	0,20%
ALFA-GALACTOSIDASA A	V77.7	1	0,10%
ALFA-FUCOSIDASA	V77.7	1	0,10%
LDH		1	0,10%
ÚRICO ÁCIDO		1	0,10%
REMODELADO OSEO suero	90.5	1	0,10%
PRISTÁNICO suero	V77.7	1	0,10%
PES 204	V77.7	1	0,10%
NIEMANN-PICK Dry spot	V77.7	1	0,10%
N ACETIL ALFA GLUXOSAMINIDASA	V77.7	1	0,10%
METATEST REFERENCE		1	0,10%
FITÁNICO suero	V77.7	1	0,10%
lipoproteina A		1	0,10%
beta-colestanol	V77.7	1	0,10%
HISTAMINA EN SUERO		1	0,10%
GAUCHER Dry	V77.7	1	0,10%
GALACTITIOIOL	V77.4	1	0,10%
FÓLICO en LCR	V77.7	1	0,10%
7-dehidrocolesterol	V77.7	1	0,10%
Dry spot ÁCIDOS ORGÁNICOS	V77.7	1	0,10%

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

CYP27A1 gen (xantomatosis cerebrotendinosa)	V80.0	1	0,10%
BETA-HEXOSAMINIDASA B	V77.7	1	0,10%
METATEST NEURO		1	0,10%

CDT test: Porcentaje de transferrina deficientemente carboxilada; PES 208: perfil neurometabólico avanzado analítica de sangre y orina, con determinación de ácidos orgánicos y test de toluidina en orina, hemograma, TSH, T4 libre, T3, ácido fólico, vitamina B12, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, albúmina, GOT, GPT, GGT, CPK, iones, equilibrio ácido-base, calcio, triglicéridos, fósforo, fosfatasa alcalina, cobre, ceruloplasmina, cromatografía de ácidos grasos de cadena muy larga, amonio, ácido láctico, aminoácidos, homocisteína, beta-OH-butilato y ácidos grasos libres; GAGs: glucosaminoglucanos. PES 204: perfil neurometabólico básico con determinaciones en sangre de lactato, amonio, insulina, cortisol, GH, ácidos grasos libres, acetoacetato, OH-butilato, aminoácidos, CPK.

Tabla 56: Periodo 2008-2015. Pruebas complementarias con resultado normal, en frecuencia absoluta y % por pacientes (n=1012).

Nombre categoría	CIE-9-MC	Absoluto	% de pacientes (n=1012)
NO pruebas complementarias normales	V77.7	542	53,56%
EEG	89.14	120	11,86%
CARDIO ESTUDIO		87	8,60%
ECOGRAFÍA CEREBRAL	88.71	83	8,20%
ABDOMINAL ECOGRAFÍA	88.76	74	7,31%
EcoCG	88.72	71	7,02%
FONDO DE OJO	95.03	62	6,13%
OFTALMOLOGÍA		58	5,73%
RM craneal	88.91	54	5,34%
CARIOTIPO	90.58	49	4,84%
GENÉTICA otra	V80.0	44	4,35%
TAC craneal	87.03	38	3,75%
CARÓTIDA ECOGRAFÍA	88.71	33	3,26%
DENSITOMETRÍA ÓSEA	88.98	27	2,67%
TROMBOFILIA FAMILIAR, MUTACIONES	V80.0	26	2,57%
PEAT	95.46	26	2,57%
ENG	93.09	24	2,37%

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

mutación factor V de Leiden	V80.0	23	2,27%
Gen de la protrombina	V80.0	22	2,17%
RX OTRA		20	1,98%
BIOPSIA	91.5-91.6	18	1,78%
gen de MTHFR	V80.0	15	1,48%
Array CGH	V80.0	13	1,28%
FRAXA	V80.0	13	1,28%
EMG	93.08	12	1,19%
Subteloméricas deleciones	V80.0	9	0,89%
PEV	95.23	9	0,89%
DNA mitocondrial	V80.0	6	0,59%
DMD/BMD GEN	V80.0	6	0,59%
CADENA RESPIRATORIA	V80.0	6	0,59%
Pompe Dry Spot (a glucosidasa a)	V77.7	6	0,59%
GEN GLUCOGENOSIS 0 (GYS2)	V80.0	5	0,49%
RX CRANEO	87.17	5	0,49%
ABCD 1 GEN	V80.0	5	0,49%
BIOTINIDASA ACTIVIDAD	V77.7	5	0,49%
DIHIDROPTERINA REDUCTASA (dry-spot)	V77.3	4	0,40%
POLISOMNOGRAFÍA	89.17	4	0,40%
GANMAGRAFÍA		4	0,40%
HOLTER	89.50	4	0,40%
PTERINAS orina	V77.3	4	0,40%
PRADER WILLI GEN	V80.0	3	0,30%
ÁCIDOS ORGÁNICOS IBC	V77.7	3	0,30%
RETT gen	V80.0	3	0,30%
Fabry Dry Spot (a galactosidasa a)	V77.7	3	0,30%
ESPECTROSCOPIA RM		2	0,20%
CARNITINA	V77.7	2	0,20%
RM medular	88.93	2	0,20%
Talón CMV		2	0,20%
STEINERTGEN	V80.0	2	0,20%
isquemia test	V77.7	2	0,20%
Catch-Di George-VCF	V80.0	2	0,20%
AYUNO, test	V77.7	1	0,10%

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

Charcot Marie Tooth	V80.0	1	0,10%
Beckwith Wiedemann gen	V80.0	1	0,10%
ARTERIOGRAFÍA	88.41	1	0,10%
ANGIORM	88.91	1	0,10%
ANGELMAN GEN	V80.0	1	0,10%
AME GEN	V80.0	1	0,10%
ACTIVIDAD ENZIMÁTICA HEXA A	V77.7	1	0,10%
ÁCIDOS GRASOS LIBRES plasma	V77.7	1	0,10%
ACAT1 gen (acetoacetil CoA tiolasa)	V80.0	1	0,10%
BETA GLUCOSIDASA ACTIVIDAD (Gaucher)	V77.7	1	0,10%
LPL GEN	V80.0	1	0,10%
SUR 1 GEN (HIPERINSULINISMO)	V80.0	1	0,10%
SAICAR (orina)	V77.7	1	0,10%
Roturas cromosómicas	V80.0	1	0,10%
RM otras	88.97	1	0,10%
RM cervical	88.93	1	0,10%
r-LDL gen (Lipochip)	V80.0	1	0,10%
PILI TORTI		1	0,10%
PESS		1	0,10%
OTROS		1	0,10%
FRIEDREICH GEN	V80.0	1	0,10%
Maroteaux-Lamy (arilsulfatasa B)	V77.7	1	0,10%
CoQ10 fibroblastos	V77.7	1	0,10%
LIS 1 gen	V80.0	1	0,10%
Kir6.2 GEN (HIPERINSULINISMO))	V80.0	1	0,10%
GLUCOKINASA GEN (HIPERINSULINISMO)	V80.0	1	0,10%
GAUCHER GEN	V80.0	1	0,10%
Wiedeman-Beckwith gen	V80.0	1	0,10%
FUNCIÓN PULMONAR		1	0,10%
FBN1 gen (Marfan)	V80.0	1	0,10%
FANCA gen (anemia Fanconi)	V80.0	1	0,10%
Ehlers Danlos I (genética)	V80.0	1	0,10%
CoQ10 músculo	V77.7	1	0,10%
MLYCD gen (aciduria malónica)	V80.0	1	0,10%

MTHFR: metilen-tetrahidrofolato reductasa; Rx: radiografía; CMV: Citomegalovirus.

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

Tabla 57: Periodo 2008-2015. Determinaciones analíticas con resultado alterado, en frecuencia absoluta y % por pacientes (n=1012).

Nombre categoría analítica alterada	CIE-9-MC	Absoluto	% de pacientes (n=1012)
NO analítica alterada		208	20,55%
COLESTEROL TOTAL	90.5	192	18,97%
GLUCEMIA	90.5	134	13,24%
AMINOÁCIDOS PLASMA	V77.7	126	12,45%
LDL	90.5	121	11,96%
Dry spot Acilcarnitinas	V77.7	112	11,07%
ÁCIDOS ORGÁNICOS	V77.7	102	10,08%
FFA/KB (Free fatty acids/ketogenic bodys)		61	6,03%
CPK (CREATÍN FOSFO QUINASA)		55	5,43%
TRANSAMINASAS		50	4,94%
LÁCTICO/PIRÚVICO	90.5	39	3,85%
TRIGLICÉRIDOS	90.5	39	3,85%
AMONIO	90.5	35	3,46%
Acilcarnitinas (HUMS)	V77.7	30	2,96%
HOMOCISTEÍNA plasma	V77.7	24	2,37%
CCETÓNICOS sangre	90.5	22	2,17%
VITAMINA B12	V77.7	19	1,88%
AGCML (Ácidos grasos de cadena muy larga)	V77.7	17	1,68%
HDL COLESTEROL	90.5	16	1,58%
Equilibrio ácido base capilar		13	1,28%
INSULINA		13	1,28%
AMINOÁCIDOS ORINA	V77.7	12	1,19%
HIERRO metabolismo	90.5	11	1,09%
SIALOTRANSFERRIN	V77.7	10	0,99%
APO B	90.5	10	0,99%
CORTISOL		9	0,89%
HEMOGRAMA	90.5	9	0,89%
COAGULACIÓN	90.5	8	0,79%
ÁCIDO FÓLICO	V77.7	8	0,79%

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

MPS (MUCOPOLISACÁRIDOS)	V77.7	7	0,69%
GALACTOSA	V77.4	7	0,69%
TIROIDES HORMONAS	06.19	6	0,59%
GALACTOSA 1P	V77.4	5	0,49%
METIONINA plasma	V77.7	5	0,49%
lipoproteína A		5	0,49%
AFP (ALFA-FETOPROTEÍNA)		5	0,49%
BIOQUÍMICA	90.5	5	0,49%
CDT TEST	V77.7	4	0,40%
ÁCIDO BASE	89.66	4	0,40%
AMINOÁCIDOS LCR	90.0	3	0,30%
Equilibrio ácido base venoso	89.66	3	0,30%
CUERPOS REDUCTORES EN ORINA	V77.7	3	0,30%
PLAQUETAS	90.5	3	0,30%
ÚRICO ÁCIDO		3	0,30%
ALFA-GALACTOSIDASA A	V77.7	3	0,30%
GALACTITOL	V77.4	3	0,30%
AMINOÁCIDOS sangre seca	V77.7	3	0,30%
Dry spot ÁCIDOS ORGÁNICOS	V77.7	3	0,30%
BILIRRUBINA DIRECTA	90.5	3	0,30%
ACTH	90.5	2	0,20%
CARNITINA	V77.7	2	0,20%
ALBÚMINA	90.5	2	0,20%
BETA-GLUCOSIDASA	V77.7	2	0,20%
cuerpos cetónicos capilares	V77.7	2	0,20%
ARILSULFATASA A	V77.7	2	0,20%
ÁCIDOS GRASOS LIBRES	V77.7	2	0,20%
APO A	90.5	2	0,20%
ALFA 1 ANTITRIPSINA	90.5	2	0,20%
OXIDACIÓN PALMITATO/MIRISTATO	V77.7	2	0,20%
LÍPIDOS	90.5	2	0,20%
OLIGOSACÁRIDOS EN ORINA	V77.7	2	0,20%
LCR	90.0	2	0,20%
ORÓTICO EN ORINA	V77.7	2	0,20%
LÁCTICO postprandial	V77.7	2	0,20%

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

GAGs orina (cromatografía)	V77.7	2	0,20%
FENOTIPO ALFA 1 ANTITRIPSINA	V80.0	2	0,20%
GH		2	0,20%
QUITOTRIOSIDASA	V77.7	1	0,10%
SUCCINILACETONA plasma	V77.7	1	0,10%
TRIPTASA EN SUERO		1	0,10%
VITAMINA E	V77.7	1	0,10%
METILMALÓNICO orina	V77.7	1	0,10%
METATEST REFERENCE		1	0,10%
Lpa	90.5	1	0,10%
Vitamina A	V77.7	1	0,10%
LIPASA ÁCIDA (piel)	86.19	1	0,10%
LDH		1	0,10%
HEPARAN N SULFATASA	V77.7	1	0,10%
ESTEROLES EN SUERO		1	0,10%
CREATININA		1	0,10%
FITÁNICO suero	V77.7	1	0,10%
5MTHF en LCR	V77.7	1	0,10%
CERULOPLASMINA	90.5	1	0,10%
VITAMINA D	90.5	1	0,10%
ALFA-GLUCOSIDASA	V77.7	1	0,10%
GUANIDINOACETATO	V77.7	1	0,10%
FÓLICO en LCR	V77.7	1	0,10%
HOMA INDICE		1	0,10%
beta-colesterol	V77.7	1	0,10%
HOMOCISTINA plasma	V77.7	1	0,10%
IDURONIDASA alfa	V77.7	1	0,10%
ESFINGOMIELINASA (Niemann pick tipo B)	V77.7	1	0,10%
Insulina/glucosa		1	0,10%
GALACTOCEREBROSIDASA (Krabbe)piel	86.19	1	0,10%

CDT TEST: Porcentaje de transferrina deficientemente carboxilada; GAGs: glucosaminoglucanos.

Tabla 58: Periodo 2008-2015. Pruebas complementarias con resultado alterado, en frecuencia absoluta y % por pacientes (n=1012).

Nombre	categoría	complementarios	CIE-9-MC	Absoluto	% de pacientes
--------	-----------	-----------------	----------	----------	----------------

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

alterado			(n=1012)
NO complementarios alterados	V77.7	631	62,35%
GENÉTICA otra	V80.0	94	9,29%
RM craneal	88.91	50	4,94%
CARDIO ESTUDIO		40	3,95%
EcoCG	88.72	37	3,66%
TAC craneal	87.03	35	3,46%
EEG	89.14	33	3,26%
BIOPSIA	91.5-91.6	30	2,96%
ABDOMINAL ECOGRAFÍA	88.76	28	2,77%
PEAT	95.46	27	2,67%
r-LDL gen (Lipochip)	V80.0	21	2,08%
DENSITOMETRÍA ÓSEA	88.98	17	1,68%
RX OTRA		16	1,58%
OFTALMOLOGÍA		15	1,48%
TROMBOFILIA FAMILIAR, MUTACIONES	V80.0	13	1,28%
gen de MTHFR	V80.0	13	1,28%
ENG	93.09	11	1,09%
ECOGRAFÍA CEREBRAL	88.71	10	0,99%
DMD/BMD GEN	V80.0	8	0,79%
FONDO DE OJO	95.03	8	0,79%
GEN GALT	V80.0	7	0,69%
ABCD 1 GEN	V80.0	6	0,59%
Array CGH	V80.0	6	0,59%
CARIOTIPO	90.58	5	0,49%
POLISOMNOGRAFÍA	89.17	5	0,49%
EMG	93.08	4	0,40%
ÁCIDOS ORGÁNICOS IBC	V77.7	4	0,40%
ESPECTROSCOPIA RM		4	0,40%
CBS gen	V80.0	3	0,30%
ANGIORM	88.91	3	0,30%
GAUCHER GEN	V80.0	3	0,30%
DNA mitocondrial	V80.0	2	0,20%
FMO3 gen (trimetilaminuria)	V80.0	2	0,20%
GEN HEXA A	V80.0	2	0,20%

RESULTADOS: Periodo 2008-2015

BETA GLUCOSIDASA ACTIVIDAD (Gaucher)	V77.7	2	0,20%
mutación factor V de Leiden	V80.0	2	0,20%
PESS		2	0,20%
PEV	95.23	2	0,20%
Pompe Dry Spot (a glucosidasa a)	V77.7	2	0,20%
ACTIVIDAD ENZIMÁTICA HEXA A	V77.7	2	0,20%
ASPIRADO NASOFARÍNGEO GRIPE B		1	0,10%
CoQ10/citrato sintasa	V77.7	1	0,10%
CADENA RESPIRATORIA	V80.0	1	0,10%
DRAVET gen	V80.0	1	0,10%
EMG/ENG	93.08/93.09	1	0,10%
GANMAGRAFÍA		1	0,10%
Gen de la protrombina	V80.0	1	0,10%
GEN MPI (CDG Ib)	V80.0	1	0,10%
LIPASA ÁCIDA ACTIVIDAD	V77.7	1	0,10%
LPL ACTIVIDAD	V77.7	1	0,10%
METILMALONIL CoA mutasa, actividad	V77.7	1	0,10%
MUT GEN	V80.0	1	0,10%
OTROS		1	0,10%
RM cervical	88.93	1	0,10%
RM lumbosacra	88.93	1	0,10%
SCN1A GEN	V80.0	1	0,10%
FOSFOMANOSAISOMERASA ACTIVIDAD	V77.7	1	0,10%

MTHFR: Metilen-tetrahidrofolato reductasa; Rx: radiografía; IBC: Instituto de Bioquímica Clínica; CBS: cistationina beta sintasa.

RESULTADOS: Comparación periodos

10.3 Comparaciones entre periodo 2008-2010 y 2008-2015

En el siguiente apartado, se van a mostrar tablas comparativas de los motivos de consulta más frecuentes y de las agrupaciones diagnósticas, con sus valores absolutos (n), y en porcentaje por paciente de cada categoría, con sus respectivos intervalos de confianza, y apreciando si dichos valores presentan diferencias significativas entre un periodo y otro con un nivel de significación de $p < 0,05$.

10.3.1 Motivos de consulta

Tabla 59: Motivos de consulta por orden de frecuencia, en los periodos 2008-2010 (Rojo), y 2008-2015 (Verde), con frecuencia absolutas (n), % por paciente e intervalos de confianza.

Motivo de consulta	Periodo 2008-2010 (n=545)			Periodo 2008-2015 (n=1012)			Diferencias significativas (p<0,05)
	Absoluto (n)	% pacientes	Intervalo	Absoluto (n)	% pacientes	Intervalo	
SCREENING ALTERADO	97	17,80 %	14,59%-21,01%	224	22,13 %	19,58%-24,69%	no
HIPERLIPEMIA	85	15,60 %	12,55%-18,64%	195	19,27 %	16,84%-21,70%	no
HIPOGLUCEMIA	89	16,33 %	13,23%-19,43%	150	14,82 %	12,63%-17,01%	no
FAMILIAR AFECTO	56	10,28 %	7,73%-12,82%	85	8,40 %	6,69%-10,11%	no
FENOTIPO	35	6,42 %	4,36%-8,48%	51	5,04 %	3,69%-6,39%	no
TRASTORNOS PAROXÍSTICOS	40	7,34 %	5,15%-9,53%	46	4,55 %	3,26%-5,83%	no
HIPOTONÍA	20	3,67 %	2,09%-5,25%	37	3,66 %	2,50%-4,81%	no
HERMANO AFECTO	32	5,87 %	3,90%-7,85%	36	3,56 %	2,42%-4,70%	no
RETRASO PSICOMOTOR	22	4,04 %	2,38%-5,69%	34	3,36 %	2,25%-4,47%	no
OTROS	29	5,32 %	3,44%-7,21%	31	3,06 %	2,00%-4,12%	no
DOLORES	15	2,75 %	1,38	20	1,98 %	1,12%-2,83%	no
REALIZAR ESTUDIO METABÓLICO	-	-	-	18	1,78 %	0,96%-2,59%	-

RESULTADOS: Comparación periodos

ENCEFALOPATÍA AGUDA	13	2,39%	1,10%- 3,67%	17	1,68%	0,89%- 2,47%	no
HEPATOMEGALIA	14	2,57%	1,24%- 3,90%	16	1,58%	0,81%- 2,35%	no
HIPERHOMOCISTEINEMIA	13	2,39%	1,10%- 3,67%	15	1,48%	0,74%- 2,23%	no
HIPOCOLESTEROLEMIA	11	2,02%	0,84%- 3,20%	14	1,38%	0,66%- 2,10%	no
CONTROL TRATAMIENTO/DIETA	5	0,92%	0,12%- 1,72%	14	1,38%	0,66%- 2,10%	no
RETRASO-PÉRDIDA PONDERAL	6	1,10%	0,22%- 1,98%	14	1,38%	0,66%- 2,10%	no
HALLAZGO CASUAL	11	2,02%	0,84%- 3,20%	12	1,19%	0,52%- 1,85%	no
HIPERLACTACIDEMIA	7	1,28%	0,34%- 2,23%	11	1,09%	0,45%- 1,73%	no
APNEAS	4	0,73%	0,02%- 1,45%	11	1,09%	0,45%- 1,73%	no
HIPERTRIGLICERIDEMIA	9	1,65%	0,58%- 2,72%	10	0,99%	0,38%- 1,60%	no
TRASTORNOS DE LA MARCHA	5	0,92%	0,12%- 1,72%	9	0,89%	0,31%- 1,47%	no
HIPERAMONIEMIA	7	1,28%	0,34%- 2,23%	9	0,89%	0,31%- 1,47%	no
ANOREXIA/RECHAZO ALIMENTO	5	0,92%	0,12%- 1,72%	9	0,89%	0,31%- 1,47%	no
ESPLENOMEGALIA	10	1,83%	0,71%- 2,96%	9	0,89%	0,31%- 1,47%	no
ACIDOSIS METABÓLICA	-	-	-	9	0,89%	0,31%- 1,47%	-
HEPATOPATÍA	6	1,10%	0,22%- 1,98%	9	0,89%	0,31%- 1,47%	no
DOLOR MUSCULAR	7	1,28%	0,34%- 2,23%	8	0,79%	0,24%- 1,34%	no
HIPERLAXITUD	4	0,73%	0,02%- 1,42%	8	0,79%	0,24%- 1,34%	no
HIPERTRANSAMINASEMIA	5	0,92%	0,12%- 1,72%	8	0,79%	0,24%- 1,34%	no
epiléptico	-	-	-	8	0,79%	0,24%- 1,34%	-
TROMBOSIS	5	0,92%	0,12%- 1,72%	8	0,79%	0,24%- 1,34%	no
FATIGABILIDAD	3	0,55%	0-1,17%	6	0,59%	0,12%- 1,07%	no
EXCITABILIDAD/IRRITABILIDAD	1	0,18%	0-0,54%	6	0,59%	0,12%- 1,07%	no

RESULTADOS: Comparación periodos

REGRESIÓN/DETERIORO	5	0,92%	0,12%- 1,72%	6	0,59%	0,12%- 1,07%	no
MACROCEFALIA	2	0,37%	0-0,87%	5	0,49%	0,06%- 0,93%	no
HIPERTONÍA	3	0,55%	0-1,17%	5	0,49%	0,06%- 0,93%	no
MIOCARDIOPATÍA	1	0,18%	-0- 0,54%	4	0,40%	0,01%- 0,78%	no
MANCHAS	4	0,73%	0,02%- 1,45%	4	0,40%	0,01%- 0,78%	no
OLOR ORINA	3	0,55%	0-1,17%	4	0,40%	0,01%- 0,78%	no
ANEMIA	-	-	-	4	0,40%	0,01%- 0,78%	-
HIPOPIGMENTACIÓN	4	0,73%	0,02%- 1,45%	4	0,40%	0,01%- 0,78%	no
HIPERCKEMIA	-	-	-	3	0,30%	0-0,63%	-
DESHIDRATACIÓN	3	0,55%	0-1,17%	3	0,30%	0-0,63%	no
TCE	2	0,37%	0-0,87%	3	0,30%	0-0,63%	no
no epiléptico	-	-	-	3	0,30%	0-0,63%	-
SOMNOLENCIA	1	0,18%	0-0,54%	3	0,30%	0-0,63%	no
ALTERACION AMINOÁCIDOS	-	-	-	3	0,30%	0-0,63%	-
INTOXICACIÓN (NEONATAL)	3	0,55%	0-1,17%	3	0,30%	0-0,63%	no
VÓMITOS CÍCLICOS	-	-	-	3	0,30%	0-0,63%	-
Inestabilidad	3	0,55%	0-1,17%	3	0,30%	0-0,63%	no
MICROCEFALIA	2	0,37%	0-0,87%	3	0,30%	0-0,63%	no
PARESIA	1	0,18%	0-0,54%	3	0,30%	0-0,63%	no
PANCITOPENIA	-	-	-	3	0,30%	0-0,63%	-
hipertrófica	-	-	-	3	0,30%	0-0,63%	-
TORPEZA MOTRIZ	3	0,55%	0-1,17%	2	0,20%	0-0,47%	no
CATARATAS CONGÉNITAS	-	-	-	2	0,20%	0-0,47%	-
DISFAGIA/ALT DEGLUCIÓN	1	0,18%	0-0,54%	2	0,20%	0-0,47%	no
DISTONÍA	-	-	-	2	0,20%	0-0,47%	-
ASTENIA/DECAIMIENTO	2	0,37%	0-0,87%	2	0,20%	0-0,47%	no
ASIMETRIA	2	0,37%	0-0,87%	2	0,20%	0-0,47%	no
INTOLERANCIA FRUTA	-	-	-	2	0,20%	0-0,47%	-
miositis	-	-	-	2	0,20%	0-0,47%	-
PTOSIS	1	0,18%	0-0,54%	2	0,20%	0-0,47%	no
OTRAS ALTERACIONES OCULARES	-	-	-	2	0,20%	0-0,47%	-
ALT COMPORTAMIENTO	2	0,37%	0-0,87%	2	0,20%	0-0,47%	no
PCR (parada cardiorrespiratoria)	-	-	-	2	0,20%	0-0,47%	-
HIPERURICEMIA	2	0,37%	0-0,87%	2	0,20%	0-0,47%	no
HIPERPIGMENTACION	2	0,37%	0-0,87%	2	0,20%	0-0,47%	no
PCR neonatal	-	-	-	2	0,20%	0-0,47%	-
OTRAS ALT OCULOMOTRICIDAD	2	0,37%	0-0,87%	2	0,20%	0-0,47%	no

RESULTADOS: Comparación periodos

ALT CEFÁLICAS/FONTANELA	1	0,18%	0-0,54%	2	0,20%	0-0,47%	no
SÍNTOMAS ARTICULARES	-	-	-	2	0,20%	0-0,47%	-
DÉFICIT VISUAL	2	0,37%	0-0,87%	2	0,20%	0-0,47%	no
Alteración perfil AGCML	2	0,37%	0-0,87%	2	0,20%	0-0,47%	no
ALTERACIONES DE LOS PIES	2	0,37%	0-0,87%	2	0,20%	0-0,47%	no
TRASTORNOS DEL LENGUAJE	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
VÓMITOS	-	-	-	1	0,10%	0-0,29%	-
AFECCIÓN ESTADO GENERAL	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
Albinismo (Hijo de madre)	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
CEFALEA	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
ALTERACIONES COLUMNA	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
ATENCIÓN DEFICIENTE	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
ESTRABISMO	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
Marcha puntillas	-	-	-	1	0,10%	0-0,29%	-
MACROGLOSSIA	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
POLIDIPSIA	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
POLIMALFORMADO	-	-	-	1	0,10%	0-0,29%	-
POLIURIA	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
PROBLEMAS ESCOLARES	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
neutropenia	-	-	-	1	0,10%	0-0,29%	-
SUFRIMIENTO PERINATAL	2	0,37%	0-0,87%	1	0,10%	0-0,29%	no
HEMATOLÓGICAS ALTERACIONES	-	-	-	1	0,10%	0-0,29%	-
CROMOSOMOPATÍA estudio	-	-	-	1	0,10%	0-0,29%	-
Subluxación cristalino	-	-	-	1	0,10%	0-0,29%	-
TEMBLOR	-	-	-	1	0,10%	0-0,29%	-
EAL (episodio aparentemente letal)	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
TETRAPARESIA	-	-	-	1	0,10%	0-0,29%	-
TICS	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
miocardiopatía dilatada	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
DIFICULTAD RESPIRATORIA	-	-	-	1	0,10%	0-0,29%	-
DIARREA	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
RESPIRATORIO/ESTRIDOR/AFONÍA/RONQUERA	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no

10.3.2 Diagnósticos

Tabla 60: Agrupaciones diagnósticas por orden de frecuencia en periodos 2008-2010 (Rojo) y 2008-2015 (verde) con frecuencias absolutas (n), % por paciente e intervalos de confianza.

Periodo 2008-2010 (n=545)	Periodo 2008-2015 (n=1012)	Diferencias
---------------------------	----------------------------	-------------

RESULTADOS: Comparación periodos

Agrupaciones diagnósticas	Absoluto (n)	Pacientes %	Intervalo	Absoluto	Paciente %	Intervalo	significativas (p<0,05)
No enfermedad metabólica	234	42,94%	38,78%-47,09%	397	39,23%	36,22%-42,24%	No
En estudio	37	6,79%	4,68%-8,90%	203	20,06%	17,59%-22,53%	Sí
Alteraciones del metabolismo lipídico y lipoproteínas	94	17,25%	14,08%-20,42%	198	19,57%	17,12%-22,01%	No
Normalidad	161	29,54%	25,71%-33,37%	151	14,92%	12,73%-17,12%	Sí
Alteraciones del metabolismo glúcidos	93	17,06%	10,04%-15,65%	144	14,23%	12,08%-16,38%	No
Alteraciones del metabolismo AA y péptidos	70	12,84%	10,04%-16,65%	132	14,23%	12,08%-16,38%	No
Cribado neonatal alterado	47	8,62%	6,27%-10,98%	91	8,99%	7,23%-10,75%	No
Otros diagnósticos	36	6,61%	4,52%-8,69%	56	5,53%	4,12%-6,94%	No
Alteraciones metabolismo de ácidos grasos y cetonas	10	1,83%	0,71%-2,96%	28	2,77%	1,76%-3,78%	No
Enfermedades lisosomales	21	3,85%	2,24%-5,47%	23	2,27%	1,35%-3,19%	No
Miositis	17	3,12%	1,6%-4,58%	17	1,68%	0,89%-2,47%	No
Trastornos del metabolismo de vitaminas y cofactores	-	-	-	13	1,28%	0,59%-1,98%	-
Enfermedades peroxisomales	7	1,28%	0,34%-2,23%	9	0,89%	0,31%-1,47%	No
Defectos energéticos	3	0,55%	0%-1,17%	9	0,89%	0,31%-1,47%	No
Defectos congénitos de glicosilación y otras modificaciones de proteínas	5	0,92%	0,12%-1,72%	8	0,79%	0,24%-1,34%	No
Metabolismo de purinas, pirimidinas y nucleótidos alteración	1	0,18%	0,00%-0,54%	2	0,20%	0,00%-0,47%	No
Canavan enfermedad	-	-	-	1	0,10%	0,00%-0,29%	-

RESULTADOS: Comparación periodos

Tabla 61: Diagnósticos en periodos 2008-2010 (en rojo) y 2008-2015 (en verde), con frecuencias absolutas (n), en % por paciente, y sus intervalos de confianza. En amarillo la categoría diagnóstica principal, seguida de sus subdiagnósticos.

Diagnósticos	Periodo 2008-2010 (n=545)			Periodo 2008-2015 (n=1012)			Diferencias significativas p<0,05
	Absoluto (n)	% pacientes	Intervalo	Absoluto (n)	% pacientes	Intervalo	
NO ENFERMEDAD METABÓLICA	234	42,94%	38,78% - 47,09%	397	39,23%	36,22% - 42,24%	no
EN ESTUDIO	37	6,79%	4,68% - 8,90%	203	20,06%	17,59% - 22,53%	si
NORMALIDAD	161	29,54%	25,71% - 33,37%	151	14,92%	12,73% - 17,12%	si
DISLIPEMIA	94	17,25%	14,08% - 20,42%	198	19,57%	17,12% - 22,01%	no
Hipercolesterolemia poligénica	36	6,61%	4,52% - 8,69%	98	9,68%	7,86% - 11,51%	no
Hipercolesterolemia familiar	36	6,61%	4,52% - 8,69%	57	5,63%	4,21% - 7,05%	no
rLDL mutación	-	-	-	31	3,06%	2,00% - 4,12%	-
Hipertrigliceridemia familiar	9	1,65%	0,58% - 2,72%	12	1,19%	0,53% - 1,85%	no
HIPOCOLESTEROLEMIA	8	1,47%	0,46% - 2,48%	12	1,19%	0,52% - 1,85%	no
Hipobetalipoproteinemia familiar	5	0,92%	0,12% - 1,72%	9	0,89%	0,31% - 1,47%	no
Hiperlipidemia familiar combinada	3	0,55%	0 - 1,17%	3	0,30%	0 - 0,63%	no
hipobetacolesterolemia	-	-	-	1	0,10%	0 - 0,29%	-
hiperlipoproteinemia	-	-	-	1	0,10%	0 - 0,29%	-
Déficit de LPL	1	0,18	0,54	1	0,10%	0 - 0,29%	no
EN ESTUDIO	1	0,18	0,54	-	-	-	-
HIPOGLUCEMIA CETOGÉNICA	74	13,58	16,45	113	11,17%	9,23% - 13,11%	no
Otras hipoglucemias	-	-	-	2	0,20%	0 -	-

RESULTADOS: Comparación periodos

						0,47%	
HIPERINSULINISMO: hiperinsulinismo neonatal transitorio	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
RAMIFICADOS AA, ALTERACIÓN: Isobutiril CoA deshidrogenasa	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
RAMIFICADOS AA, ALTERACIÓN: EN ESTUDIO	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
SCREENING NEONATAL ALTERADO	47	8,62 %	6,27%- 10,98%	91	8,99%	7,23%- 10,75%	no
HIPERFENILALANINEMIA	30	5,50%	3,59%- 7,42%	43	4,25%	3,01%- 5,49%	no
TIROSINA AA ALTERACIÓN	10	1,83%	0,71%- 2,96%	21	2,08%	1,20%- 2,95%	no
BETA OXIDACIÓN	3	0,55%	0- 1,17%	10	0,99%	0,38%- 1,60%	no
RAMIFICADOS AA, ALTERACIÓN	2	0,18%	0- 0,54%	6	0,59%	0,12%- 1,07%	no
AZUFRADOS AA ALTERACIÓN	1	0,37%	0- 0,87%	4	0,40%	0,01%- 0,78%	no
GABA, GLICINA, SERINA Y PROLINA ALTERACIÓN AA	1	0,18%	0- 0,54%	3	0,30%	0- 0,63%	no
VITAMINA B12 alteración metabolismo	-	-	-	2	0,20%	0- 0,47%	-
HIPERAMONIEMIA: hhh	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
HIPERFENILALANINEMIA	35	6,42%	4,36%- 8,48%	55	5,43%	4,04%- 6,83%	no
PKU moderada	17	3,12%	1,66%- 4,58%	22	2,17%	1,28%- 3,07%	no
PKU clásica	17	3,12%	1,66%- 4,58%	15	1,48%	0,74%- 2,23%	no
hpa benigna	-	-	-	7	0,69%	0,18%- 1,20%	-
PKU suave	-	-	-	6	0,59%	0,12%- 1,07%	-
EN ESTUDIO	-	-	-	3	0,30%	0- 0,63%	-
PKU transitoria	1	0,18%	0- 0,54%	2	0,20%	0- 0,47%	no
SCREENING NEONATAL ALTERADO	30	5,50%	3,52%- 7,42%	43	4,25%	3,01%- 5,49%	no
BETA OXIDACIÓN	10	1,83%	0,71%- 2,96%	26	2,57%	1,59%- 3,54%	no
mcad	5	0,92%	0,12%- 1,72%	11	1,09%	0,45%- 1,73%	no
scad	1	0,18%	0-	6	0,59%	0,12%-	no

RESULTADOS: Comparación periodos

			0,54%			1,07%	
vlcad	1	0,18%	0- 0,54%	3	0,30%	0- 0,63%	no
lchad	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
cpt 1	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
defecto de proteína trifuncional mitocondrial	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
Deficiencia múltiple acil coA deshidrogenasa	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
PORTADOR: mcad	-	-	-	2	0,20%	0- 0,47%	-
EN ESTUDIO	1	0,18%	0- 0,54%	9	0,89%	0,31%- 1,47%	no
MIOSITIS: lchad	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
SCREENING NEONATAL ALTERADO	3	0,55%	0- 1,17%	10	0,99%	0,38%- 1,60%	no
TIROSINA AA ALTERACIÓN	10	1,83%	0,71%- 2,96%	23	2,27%	1,35%- 3,19%	no
tirosinemia transitoria del RN	9	1,65%	0,58%- 2,72%	20	1,98%	1,12%- 2,83%	no
tirosinemia tipo IA o hepatorenal	1	0,18%	0- 0,54%	2	0,20%	0- 0,47%	no
EN ESTUDIO	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
SCREENING NEONATAL ALTERADO	10	1,83%	0,71%- 2,96%	21	2,08%	1,20%- 2,95%	no
RAMIFICADOS AA, ALTERACIÓN	5	0,92%	0,12%- 1,72%	19	1,88%	1,04%- 2,71%	no
Déficit 3 metilcrotonil CoA carboxilasa	1	0,18%	0- 0,54%	8	0,79%	0,24%- 1,34%	no
Isobutiril CoA deshidrogenasa	1	0,18%	0- 0,54%	3	0,30%	0- 0,63%	no
AMM defecto metilmalonil CoA Mutasa	1	0,18%	0- 0,54%	2	0,20%	0- 0,47%	no
Déficit biotinidasa	1	0,18%	0- 0,54%	2	0,20%	0- 0,47%	no
AMM defecto metabolismo B12 CblA, B	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
Jarabe de Arce clásico (severa BCKD deficiencia)	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
Acidemia isovalérica	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
EN ESTUDIO	-	-	-	7	0,69%	0,18%-	-

RESULTADOS: Comparación periodos

						1,20%	
SCREENING NEONATAL ALTERADO	1	0,18%	0- 0,54%	7	0,69%	0,18%- 1,20%	no
Otras hipoglucemias	10	1,83%	0,71%- 2,96%	17	1,68%	0,89%- 2,47%	no
HIPERINSULINISMO	3	0,55%	0- 1,17%	8	0,79%	0,24%- 1,34%	no
hiperinsulinismo neonatal transitorio	2	0,37%	0- 0,87%	5	0,49%	0,06%- 0,93%	no
HIPOGLUCEMIA CETOGÉNICA	2	0,37%	0- 0,87%	3	0,30%	0- 0,63%	no
HIPERAMONIEMIA/HIPERINSULINISMO	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
NO ENFERMEDAD METABÓLICA	-	-	-	5	0,49%	0,06%- 0,93%	-
EN ESTUDIO	2	0,37%	0- 0,87%	5	0,49%	0,06%- 0,93%	no
SCREENING NEONATAL ALTERADO	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
MIOSITIS	17	3,12%	1,66%- 4,58%	17	1,68%	0,89%- 2,47%	no
NO ENFERMEDAD METABÓLICA	16	2,94%	1,52%- 4,35%	16	1,58%	0,81%- 2,35%	no
BETA OXIDACIÓN: Ichad	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
AZUFRADOS AA ALTERACIÓN	11	2,02%	0,84%- 3,20%	16	1,58%	0,81%- 2,35%	no
HOMOCISTINURIA	10	1,83%	0,71%- 2,96%	12	1,19%	0,52%- 1,85%	no
Déficit CBS no sensible B6	5	0,92%	0,12%- 1,72%	6	0,59%	0,12%- 1,07%	no
déficit MAT I/III	1	0,18%	0- 0,54%	4	0,40%	0,01%- 0,78%	no
Déficit CBS sensible B6	2	0,37%	0- 0,87%	2	0,20%	0- 0,47%	no
Déficit MTHFR	2	0,37%	0- 0,87%	2	0,20%	0- 0,47%	no
Déficit sistema metionina sintasa (CbIE, G)	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
VITAMINA B12 alteración metabolismo	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
EN ESTUDIO	-	-	-	3	0,30%	0- 0,63%	-
SCREENING NEONATAL ALTERADO	2	0,37%	0- 0,87%	4	0,40%	0,01%- 0,78%	no

RESULTADOS: Comparación periodos

LIPIDOSIS	13	2,39%	1,10%- 3,67%	15	1,48%	0,74%- 2,23%	no
Gaucher	3	0,55%	0- 1,17%	4	0,40%	0,01%- 0,78%	no
Leucodistrofia metacromática	3	0,55%	0- 1,17%	3	0,30%	0- 0,63%	no
GM2 Gangliosidosis enf Tay Sachs	2	0,37%	0- 0,87%	2	0,20%	0- 0,47%	no
Depósito ésteres colesterol	1	0,18%	0- 0,54%	2	0,20%	0- 0,47%	no
GM1 Gangliosidosis	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
Fabry	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
Krabbe	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
Niemann Pick tipo b	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
GABA, GLICINA, SERINA Y PROLINA ALTERACIÓN AA	5	0,92%	0,2%- 1,72%	10	0,99%	0,38%- 1,60%	no
hidroxiprolina oxidasa deficiencia	-	-	-	3	0,30%	0- 0,63%	-
hiperglicinemia transitoria neonatal	2	0,37%	0- 0,87%	2	0,20%	0- 0,47%	no
hiperglicinemia no cetósica	2	0,37%	0- 0,87%	2	0,20%	0- 0,47%	no
iminoglicinuria	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
PORTADOR	-	-	-	2	0,20%	0- 0,47%	-
EN ESTUDIO	-	-	-	2	0,20%	0- 0,47%	-
SCREENING NEONATAL ALTERADO	1	0,18%	0- 0,54%	4	0,40%	0,01%- 0,78%	no
VITAMINA B12 alteración metabolismo	-	-	-	10	0,99%	0,38%- 1,60%	-
déficit vitamina B12 adquirido	-	-	-	5	0,49%	0,06%- 0,93%	-
BETA OXIDACIÓN: Scad	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
deficiencia transcobalamina II	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
AZUFRADOS AA ALTERACIÓN: déficit MAT I/III	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
NO ENFERMEDAD METABÓLICA	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-

RESULTADOS: Comparación periodos

EN ESTUDIO	-	-	-	3	0,30%	0- 0,63%	-
SCREENING NEONATAL ALTERADO	-	-	-	3	0,30%	0- 0,63%	-
CROMOSOMOPATÍA	7	1,28%	0,34%- 2,23%	11	1,09%	0,45%- 1,73%	no
array-CGH	4	0,73%	0,02%- 1,45%	6	0,59%	0,12%- 1,07%	no
Síndrome de Down	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
PEROXISOMALES	7	1,28%	0,34%- 2,23%	9	0,89%	0,31%- 1,47%	no
Adrenoleucodistrofia ligada al X	7	1,28%	0,34%- 2,23%	8	0,79%	0,24%- 1,34%	no
condrodísplosia punctata rizomélica tipo I	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
ENFERMEDAD MUSCULAR	4	0,73%	0,02%- 1,45%	9	0,89%	0,31%- 1,47%	no
distrofinopatía: Duchenne/Becker: tratamiento corticoideo	3	0,55%	0- 1,17%	8	0,79%	0,24%- 1,34%	no
EN ESTUDIO	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
COLAGENOPATÍA	4	0,73%	0,02%- 1,45%	9	0,89%	0,31%- 1,47%	no
EHLERS DANLOS	2	0,37%	0- 0,87%	5	0,49%	0,06%- 0,93%	no
síndrome de Marfan	1	0,18%	0- 0,54%	2	0,20%	0- 0,47%	no
shprintzen golderg síndrome	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
colagenopatía no filiada	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
DÉFICIT CONGÉNITO GLICOSILACIÓN	5	0,92%	0,12%- 1,72%	8	0,79%	0,24%- 1,34%	no
cdg-Ia	1	0,18%	0- 0,54%	2	0,20%	0- 0,47%	no
cdg-Ix	2	0,37%	0- 0,87%	2	0,20%	0- 0,47%	no
cdg-Ib	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
cdg-II d	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
EN ESTUDIO	1	0,18%	0- 0,54%	2	0,20%	0- 0,47%	no
HIPERCRECIMIENTOS	6	1,10%	0,22%-	8	0,79%	0,24%-	no

RESULTADOS: Comparación periodos

			1,98%			1,34%	
Hemihipertrofia aislada	4	0,73%	0,02%- 1,45%	5	0,49%	0,06%- 0,93%	no
Beckwith Wiedemann Sd	1	0,18%	0- 0,54%	2	0,20%	0- 0,47%	no
EN ESTUDIO	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
MUCOPOLISACARIDOSIS	7	1,28%	0,34%- 2,23%	7	0,69%	0,18%- 1,20%	no
Sanfillipo mpsIII	3	0,55%	0- 1,17%	3	0,30%	0- 0,63%	no
Hurler mpsI	2	0,37%	0- 0,87%	2	0,20%	0- 0,47%	no
Hunter mpsII	2	0,37%	0- 0,87%	2	0,20%	0- 0,47%	no
GALACTOSEMIA	7	1,28%	0,34%- 2,23%	7	0,69%	0,18%- 1,20%	no
Galactosemia clásica (GALT)	7	1,28%	0,34%- 2,23%	7	0,69%	0,18%- 1,20%	no
ENFERMEDAD MITOCONDRIAL	3	0,55%	0- 1,17%	9	0,89%	0,31%- 1,47%	no
defecto oxphos	3	0,55%	0- 1,17%	3	0,30%	0- 0,63%	no
Leigh síndrome	-	-	-	2	0,20%	0- 0,47%	-
Síndrome de Pearson	-	-	-	2	0,20%	0- 0,47%	-
Aciduria 3 metilglutacónica	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
GLUCOGENOSIS	2	0,37%	0- 0,87%	6	0,59%	0,12%- 1,07%	no
Glucogenosis IX	2	0,37%	0- 0,87%	3	0,30%	0- 0,63%	no
Glucogenosis II (Pompe)	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
Glucogenosis Ib	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
Glucogenosis VI	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
TRIMETILAMINURIA	1	0,18%	0- 0,54%	4	0,40%	0,01%- 0,78%	no
TRASTORNO CICLO DE LA UREA	2	0,37%	0- 0,87%	3	0,30%	0- 0,63%	no
HIPERAMONIEMIA	-	-	-	3	0,30%	0- 0,63%	-

RESULTADOS: Comparación periodos

defecto otc	2	0,37%	0- 0,87%	2	0,20%	0- 0,47%	no
hhh	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
ALBINISMO	3	0,55%	0- 1,17%	3	0,30%	0- 0,63%	no
oca 1A	2	0,37%	0- 0,87%	2	0,20%	0- 0,47%	no
ACONDROPLASIA	2	0,37%	0- 0,87%	3	0,30%	0- 0,63%	no
HIPOACONDROPLASIA	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
ENFERMEDAD DE FONG (síndrome onicopatelar)	2	0,37%	0- 0,87%	3	0,30%	0- 0,63%	no
LISINA ALT AA	1	0,18%	0- 0,54%	2	0,20%	0- 0,47%	no
aciduria glutárica tipo I	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
intolerancia proteínas lisinuria	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
METABOLISMO PURINAS, PIRIMIDINAS Y NUCLEÓTIDOS ALT	1	0,18%	0- 0,54%	2	0,20%	0- 0,47%	no
deficiencia HPRT	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
AICARDI GOUTIÈRES	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
DIETA CETÓGENA control	2	0,37%	0- 0,87%	2	0,20%	0- 0,47%	no
DRAVET SINDROME	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
CETÓLISIS DEFECTOS	-	-	-	2	0,20%	0- 0,47%	-
EN ESTUDIO	-	-	-	2	0,20%	0- 0,47%	-
CAFFEY, enfermedad	-	-	-	2	0,20%	0- 0,47%	-
COFACTOR DEL MOLIBDENO	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
COCKAYNE SÍNDROME	1	0,18%	0- 0,54%	1	0,10%	0- 0,29%	no
CANAVAN ENFERMEDAD	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	-
MUCOLIPIDOSIS	-	-	-	1	0,10%	0- 0,29%	no
mucopolipidosis tipo II o I cell	1	0,18%	0-	1	0,10%	0-	no

RESULTADOS: Comparación periodos

			0,54%			0,29%	
PIRIDOXINA Y PIRIDOXAL FOSFATO	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	-
piridoxamina 5 fosfato oxidas deficiencia (PNPO)	-	-	-	1	0,10%	0-0,29%	-
FOLATO METABOLISMO	-	-	-	1	0,10%	0-0,29%	-
defecto congénito de la absorción del folato	-	-	-	1	0,10%	0-0,29%	-
FRUCTOSA, errores congénitos	-	-	-	1	0,10%	0-0,29%	-
Intolerancia hereditaria a la fructosa	-	-	-	1	0,10%	0-0,29%	-
ALFA 1 ANTITRIPSINA DÉFICIT	-	-	-	1	0,10%	0-0,29%	-
MASTOCITOSIS	-	-	-	1	0,10%	0-0,29%	no
mastocitosis cutánea	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
DISTROFIA TORÁCICA ASFIXIANTE	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
Síndrome de Joubert	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no
Rubinstein Taybi	1	0,18%	0-0,54%	1	0,10%	0-0,29%	no

11 Discusión

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

La necesidad de contar con pediatras expertos en patología metabólica en un hospital de referencia pediátrico, es un hecho que se debe a los cambios que se están produciendo en las necesidades de la población en los últimos años, favorecido por los diferentes avances en los campos científico, médico y social:

- Se ha producido un cambio de modelo en la relación médico-paciente, donde el médico es un experto, que pone sus conocimientos al servicio de un paciente, que demanda sus servicios, y que con la información que éste le da, toma las decisiones acerca del manejo y/o tratamiento de su enfermedad.
- El mayor acceso de forma generalizado a la información, gracias a las nuevas tecnologías e internet¹⁶¹, por parte de médicos, pacientes, familiares de pacientes y asociaciones, aumentan las exigencias socio-sanitarias de asistencia especializada.
- Los importantes avances científicos, tanto en investigación básica, como en los métodos diagnósticos, como el tándem masas, o la NGS, que posibilitan el diagnóstico de un gran número de enfermedades sin aumentar los costes y de manera mucho más rápida, muchas veces de enfermedades en fase presintomática o incluso, como hallazgos casuales, cuando las investigaciones estaban orientadas por causas diferentes. Posibilitando incluso la posibilidad de diagnóstico prenatal o preimplantacional.
- La complejidad de la patología metabólica, pues incluye una gran cantidad de diferentes enfermedades, en las que puede haber muy diferentes manifestaciones clínicas con frecuencia inespecíficas, y en la que muchas veces no hay metabolitos marcadores, o si los hay, no se determinan de forma rutinaria. Se precisan profesionales expertos que establezcan estrategias adecuadas para identificar dichos problemas, y posteriormente realizar su manejo y seguimiento adecuados, actualizados permanentemente en función de los continuos avances técnicos, científicos y sociales¹⁶², y en trabajo en equipo, multidisciplinar y en permanente comunicación con otros profesionales, como bioquímicos, genetistas, neuropediatras, nutricionistas, rehabilitadores...
- Los continuos avances científicos hacen que en enfermedades con pronóstico infausto, y sin tratamiento disponible, vayan apareciendo diferentes opciones

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

terapéuticas, como las terapias de sustitución enzimática, trasplantes de progenitores hematopoyéticos o terapias génicas que obligan a los profesionales sanitarios, a estar continuamente actualizando sus conocimientos.

- La necesidad de este tipo de pacientes, que habitualmente presentan cuadros multisistémicos, de que haya alguien capaz de atender todas sus necesidades, y coordinar la atención por parte de otros especialistas (rehabilitadores, otorrinolaringólogos pediátricos, oftalmólogos infantiles, traumatólogos infantiles, nutricionistas, neumólogos pediátricos, neuropediatras....), pues se ha producido un cambio en la relación entre el médico experto en EMH y el paciente, pasándose de una relación muy personal e individual entre ambos, a ser una relación con un equipo de profesionales sanitarios con diferentes especialidades, en la que además, las asociaciones de pacientes juegan cada vez un papel más importante, en un mundo con grandes redes de información¹⁶³.

No se ha encontrado mucha bibliografía científica que refleje la presión asistencial de esta patología de forma global. Hay alguna referencia sobre los diagnósticos de EMH realizados en regiones de algunos países, durante periodos temporales, sin especificar donde se controlan dichos pacientes, como en la Columbia Británica, de Canadá, en el periodo 1969 a 1996¹³⁴ o la encuesta sobre la patología metabólica no proveniente del cribado neonatal ampliado, y excluyendo dislipemias en toda Italia entre 1985 y 1997, encuestando a 23 centros hospitalarios¹³⁵, similares estimaciones se han realizado en otros países^{136,164}. La mayor parte de literatura científica, revisa las enfermedades metabólicas por diferentes patologías¹³⁷⁻¹⁴². Y por ello, este trabajo trata de mostrar los datos de nuestra labor asistencial, para poder realizar planificaciones en la misma.

Aunque en números absolutos el número de pacientes atendidos no es muy elevado, 545 en el periodo 2008-2010, y 1012 en el periodo 2008-2015, si lo comparamos con la demanda asistencial de una consulta de neuropediatría^{148-152,165-171}, pero en algunas patologías, como la PKU, cuando se identifican en el

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

programa de cribado neonatal, precisan de valoración muy temprana, dada la angustia que despierta un resultado positivo en los padres, confirmación diagnóstica, en muchos casos, tras haber iniciado tratamiento, y si se confirma el diagnóstico, seguimiento periódico, inicialmente quincenal o mensual, con determinaciones de aminoácidos, y ajustando dieta, durante los primeros meses, ya que como pasa en otras consultas, los pacientes menores de un año, suelen requerir, mayor número de valoraciones y reevaluaciones que pacientes más mayores¹⁷².

En ambos periodos, 2008-2010, y 2008-2015, se ha presentado un ligero predominio del sexo masculino, sobre el femenino, 53% y 52% respectivamente, como también se aprecia en los trabajos existentes más actuales sobre la demanda asistencial de la consulta de neuropediatría^{166,167}.

Con respecto a las edades de los pacientes valorados, se aprecia en los resultados de ambos periodos, un predominio de valoración de pacientes menores de 7 años:

- El 73,21% en el periodo 2008-2010, principalmente a costa de los recién nacidos y lactantes menores de 1 año, que suponen el 39,45% del total de las valoraciones, seguidas por los niños de 1 a 6 años, que suponen el 33,76% del total.
- El 71,44% en el periodo 2008-2015, también con un predominio de los recién nacidos y lactantes menores de 1 año, que suponen el 42,09%, seguido de los niños entre 1 y 6 años, que suponen el 29,35% del total de las valoraciones.

Este predominio de valoraciones en edades tempranas puede estar influenciado por las valoraciones de los resultados alterados del cribado neonatal, así como porque los lactantes, cuanto más pequeños, suelen generar más dudas en torno a la valoración de su desarrollo psicomotor y pondero-estatural, y por lo tanto más valoraciones a nivel hospitalario que otras franjas de edades, como también se aprecia en las series neuropediátricas¹⁶⁶.

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

Aunque la actividad asistencial de la patología metabólica, se desempeña con mayor frecuencia de forma ambulatoria, en algunas ocasiones precisa de valoración urgente de pacientes hospitalizados, en casos de convulsiones neonatales refractarias con sospecha de metabolopatía, hiperamoniemias... La mayor parte de la actividad de la consulta de metabolismo es generada en el mismo hospital (planta hospitalaria, derivaciones de otras consultas, valoraciones desde neonatología, urgencias, y UCIP), seguida en frecuencia por la actividad generada por el programa de cribado neonatal, las derivaciones desde atención primaria, y las derivaciones desde otros centros hospitalarios.

En el periodo 2008-2010, de los 545 pacientes, el 53,94% de los pacientes provenían del mismo hospital (distribuidos de la siguiente manera: de planta hospitalización el 50,34%, otras consultas del hospital 23,81%, neonatal 12,14% y urgencias 10,20%). Del programa de cribado neonatal provenían el 16,33%, de atención primaria el 14,68% de los pacientes y de otros centros hospitalarios el 11,19%.

Del periodo 2008-2015, de los 1012 pacientes, el 50,30% de los pacientes provenían del mismo hospital (distribuidos de la siguiente manera: de planta de hospitalización el 44,60%, Consultas 28,49%, neonatal 11,76% y urgencias el 10,02%). Del programa de cribado neonatal el 20,36%, de atención primaria el 14,82% y de otros centros hospitalarios el 8,20%.

Al no haber encontrado estudios similares en la bibliografía, sobre la demanda asistencial de la patología metabólica de forma global, no podemos ofrecer comparaciones sobre la distribución de patologías, motivos de consultas y diagnósticos.

En nuestra serie los diagnósticos de los pacientes que resultaron exitus, han sido los siguientes:

- En el periodo 2008-2010: hay recogidos 9 exitus (1,65% de los pacientes): 3 casos (33,33%) por trastornos de los aminoácidos (2 alteraciones de aa azufrados: homocistinurias por defecto de la cistationina beta sintasa, y 1

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

trastorno de los aminoácidos ramificados: AMM por defecto de metilmalonil CoA Mutasa), 2 casos (22,22%) con enfermedades peroxisomales (X-ALD), 2 casos (22,22%) con enfermedades lisosomales (1 caso de mucopolisacaridosis tipo I y 1 caso de enfermedad de Krabbe), 1 caso (11,11%) en estudio y otro caso (11,11%) de Cockaine tipo II.

- En el periodo 2008-2015: hay recogidos 17 exitus (1,68% de los pacientes): 3 pacientes (17,65%) por cuadros peroxisomales (X-ALD), 3 pacientes (17,65%) por alteración de los aminoácidos (2 alteraciones de los aa azufrados, con homocistinuria por defecto de cistationina beta sintasa, y 1 por alteración de los aa ramificados, AMM por defecto metabolismo B12 Cbl A,B), 2 pacientes (11,76%) CDG (1 tipo Ia y otro en estudio), 2 (11,76%) afectados de enfermedad mitocondrial (1 síndrome de Leigh y 1 depleción del ADN mitocondrial por alteración del gen nuclear POLG), 2 pacientes (11,76%) con enfermedades lisosomales (1 mucopolisacaridosis tipo I y 1 enfermedad de Krabbe), 2 pacientes (11,76%) en estudio, 2 pacientes (11,76%) por trastornos vitaminas (1 cuadro de deficiencia de piridoxamina 5 fosfato oxidasa (PNPO) y un caso de alteración del metabolismo de la vitamina B12, déficit transcobalamina II) y por último 1 caso (5,88%) por defecto del cofactor del molibdeno.

En las siguientes páginas, valoraremos y compararemos la actividad asistencial (los principales motivos de consulta, diagnósticos y estudios complementarios) de ambos periodos de tiempo, 01/09/2008-31/08/2010, y 01/09/2008-31/07/2015, para tratar de observar las tendencias y ver las demandas que plantea la especialidad, para así tratar de adaptarnos a los cambios y a las necesidades reales asistenciales.

11.1 Motivos de consulta

La discusión la centraremos inicialmente en los motivos de consulta, que son en el ámbito médico, el punto inicial del proceso asistencial. Cada profesional sanitario médico, es un experto en los motivos de consulta que valora cada día, y debe

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

adaptarse a las demandas de la sociedad, de sus pacientes y sus patologías, en función de los avances técnicos, científicos y sociales.

El periodo 2008-2015, reflejaría la situación actual de la demanda asistencial de las enfermedades metabólicas, en la unidad de enfermedades metabólicas del servicio de Pediatría, del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (HUMS).

Se analizan los principales motivos de consulta en ambos espacios temporales y se comparan.

No se han apreciado diferencias significativas, con $p < 0,05$, entre los intervalos de confianza de ninguno de los motivos de consulta entre ambos periodos.

Los principales motivos de consulta a desarrollar son: cribado neonatal alterado, hipoglucemia, hiperlipemia, familiar afecto, trastornos paroxísticos, fenotipo, otros y retraso psicomotor.

11.1.1 Cribado neonatal alterado

Este motivo de consulta fue el principal motivo de consulta en el periodo 2008-2010, con un 17,80%, y se ha mantenido como principal motivo de consulta en el periodo 2008-2015, con incremento de hasta el 22,13%, sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa. Este incremento está causado por la implantación del programa de cribado neonatal ampliado en la comunidad autónoma de Aragón desde el 1 de septiembre de 2009¹⁰².

En los casos con cribado neonatal alterado, según que metabolito sea el alterado se piden diferentes estudios analíticos, para confirmar o descartar dicha alteración (las pruebas más habitualmente solicitadas son aminoácidos en plasma, acilcarnitinas en plasma, y ácidos orgánicos en orina). Solo la alteración de esta prueba, da un cribado neonatal alterado, y su confirmación se debe basar en estudios moleculares.

El cribado neonatal en un sistema coordinado integral que comprende la educación, detección (adecuada recogida, transporte y análisis de muestras), el

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

seguimiento de los resultados anormales y no satisfactorios, la realización de pruebas de confirmación y diagnóstico, el tratamiento, evaluación periódica de los resultados, aseguramiento de la calidad del programa, evaluación del programa, de la validez de las pruebas, de la eficiencia del seguimiento e intervenciones, y evaluación a largo plazo de los beneficios para los individuos, familias y sociedad. La conciencia pública, asociadas al entrenamiento adecuado de profesionales y la educación de las familias deben ser parte activa de los programas. El cribado neonatal, salva vidas, previene de discapacidad severa, parece ser coste-efectivo y es un éxito de salud pública¹⁷³. Como ya se ha comentado en la introducción, desde la implantación del tándem masas, se ha podido aumentar sin aumentar los costes, con una mayor sensibilidad, el diagnóstico de muchas más enfermedades metabólicas en los programas de cribado neonatal, mostrándose en diferentes estudios, que es una medida coste-efectiva, frente a los costes de implementación de estos programas de cribado neonatal ampliado¹⁷⁴, al menos en los países desarrollados, pues recientemente se ha publicado una revisión valorando esta cuestión en Tailandia, país en vías de desarrollo, donde afirma que el coste del desarrollo del programa de cribado neonatal ampliado, en su país, no se puede amortizar económicamente con diagnósticos tempranos, a pesar del indudable beneficio que tienen los pacientes diagnosticados en este programa¹⁷⁵.

11.1.2 Hipoglucemia

Es el segundo motivo de consulta en el periodo 2008-2010, con un 16,33% y el tercero en el periodo 2008-2015 con un 14,82%.

La hipoglucemia es un motivo de consulta frecuente en urgencias de pediatría, no presenta una sintomatología específica, y hay que hacer diagnóstico diferencial con procesos neurológicos, cardiovasculares y psiquiátricos. Es normal, contar con este motivo de consulta entre los más frecuentes, ya que la hipoglucemia cetónica, o hipoglucemia funcional de ayuno, es la enfermedad del metabolismo más frecuente en la infancia y una en las enfermedades metabólicas, que incumple con su regla habitual de baja frecuencia, pudiendo afectar a más de 1 de cada 500 individuos¹⁴⁵, se define como la presencia de una glucemia inferior

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

a 2,6 mmol/l (47,27 mg/dl), junto con clínica¹⁴⁶. Además el servicio de Pediatría del HUMS, cuenta con un protocolo específico en urgencias elaborado en octubre de 2003, y revisado y actualizado periódicamente (hipoglucemia en urgencias de pediatría), que indica qué muestras extraer en el momento agudo, para poder realizar una aproximación diagnóstica etiológica fiable, y su correcto manejo terapéutico para prevenir el síndrome neuroglucopénico, causado por la privación parcial y persistente de glucosa en el cerebro en desarrollo¹⁴⁷.

En muchos de los casos, se trata de hipoglucemias cetónicas, en lactantes que concurren durante procesos intercurrentes, donde hay un aumento de las demandas energéticas, y una disminución de los ingresos. Tras la extracción de muestras y estabilización clínica, todos los pacientes son valorados en la consulta de metabolismo, y tras realizar el diagnóstico diferencial, y dar indicaciones terapéuticas para evitar su repetición, muchos pacientes pueden ser dados de alta.

11.1.3 Hiperlipemia

Tercer motivo de consulta en el periodo 2008-2010, con un 15,60%, y asciende al segundo motivo de consulta en el periodo 2008-2015, con un 19,27%. Sin que existan entre estas cifras diferencias estadísticamente significativas.

La patología cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en la edad adulta, y está demostrado que se ve favorecida por diferentes factores como la obesidad y dislipemia en la infancia¹⁷⁶. Este es un motivo de consulta emergente, probablemente por la mayor concienciación social y sanitaria de la importancia de su identificación y tratamiento precoz.

La primera medida recomendada es la dieta y realizar hábitos de vida saludables durante 6 meses (ejercicio físico durante al menos 60 minutos al día, reducir las pantallas de televisión, ordenadores, tabletas... a menos de 2 horas al día, reducir el índice de masa corporal por debajo del percentil 85 para la edad y género), y optimizar la tensión arterial, así como dieta adecuada. Si éstas medidas no consiguen reducir los niveles de colesterol, deben plantearse los tratamientos farmacológicos¹⁷⁶.

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

La hipercolesterolemia familiar, es una condición genética, con HAD, que suele ser causada por mutaciones en el gen de la LDL, en el gen de la apo B o en componentes que afectan la actividad del receptor de la LDL (gen PCSK9 o gen LDLRAP1), cursan con LDL colesterol elevado y alto riesgo de evento cardiovascular precoz, por lo que es preciso bajar los niveles de colesterol de manera enérgica^{177,178}, así como realizar cribado a los familiares de primer grado, se recomienda realizarlo entre los 9-11 años en niños, y no más tarde de los 20 años en adultos. En familias con hipercolesterolemia familiar o historia de eventos cardiovasculares precoces, su cribado se debería realizar a partir de los 2 años de edad. Las estatinas suelen ser el tratamiento inicial, muchas veces se precisan dosis más altas, estatinas más potentes, combinación de estatinas, u otras terapias añadidas¹⁷⁹⁻¹⁸¹.

La hiperlipidemia familiar combinada, se caracteriza por alto riesgo cardiovascular, hiperlipidemia mixta, y transmisión vertical. Otra dislipemia, son las hipertrigliceridemias.

Siempre ante un patrón lipídico alterado, debe ser confirmado analíticamente a las 4-6 semanas, para descartar causas exógenas¹⁸².

11.1.4 Familiar afecto

La valoración de pacientes, por contar con un familiar, habitualmente de primer grado, afecto de una EMH, supone el cuarto motivo de frecuencia en ambos periodos. En el 2008-2010, con un 10,28% -el motivo de consulta hermano afecto- está incluido en ese dato, y tomado de forma individual sería un 5,87%, y sería el séptimo motivo de consulta.

En el periodo 2008-2015, también es el cuarto motivo de consulta, con un 8,40%. También está incluido en esa cifra, el motivo de consulta hermano afecto, que tomado de forma aislada, sería un 3,56%, y sería el octavo motivo de consulta de este periodo.

El contar con un familiar afecto de una EMH conocida, con una confirmación genética, y con determinado patrón de herencia, con más frecuencia autosómica

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

recesiva, y sabiendo que algunas EMH, son asintomáticas, presentado sólo clínica en periodos de descompensación, obliga a descartar dichos procesos a hermanos, establecer el estado de portador de los progenitores, para poder ofrecer un adecuado asesoramiento genético, y en el caso, diagnóstico preimplantacional o prenatal. Uno de las situaciones más dramáticas se da en la enfermedad peroxisomal más frecuente, la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD) (OMIM#300100)¹⁸³; enfermedad neurodegenerativa mortal en varones, con una amplia variedad de expresión fenotípica, pudiendo incluso las mujeres portadoras ser sintomáticas (con adrenomielineuropatía, y rara vez insuficiencia suprarrenal o afectación neurológica). Los varones pueden ser afectos asintomáticos, presentar insuficiencia suprarrenal sin afectación neurológica, presentar paraparesia lentamente progresiva o presentar la forma devastadora desmielinizante cerebral. La mayoría de los varones suelen ser sintomáticos a los 60 años de edad. Se produce por mutaciones en el gen ABCD1, situado en el cromosoma X (Xq28), que codifica para una proteína de membrana peroxisomal, ALDP, implicada en el transporte de los AGCML (de 22 o más átomos de carbono), produciendo una alteración de la beta oxidación peroxisomal, y secundariamente un acúmulo de AGCML saturados en todos los tejidos corporales. Se diagnostica mediante el perfil de AGCML, y se confirma con el estudio genético, no existiendo correlación genotipo-fenotipo. El tratamiento ha pasado de ser puramente sintomático, a disponer de opciones terapéuticas, como la terapia génica en investigación y el trasplante de médula ósea que en fases presintomáticas neurológicas (aún con incipiente afectación de sustancia blanca cerebral en la RM), frena la evolución de la enfermedad^{184,185}.

En muchos casos en el momento en que se diagnostica un paciente, por un inicio de cuadro regresivo, ya hay un hermano varón afecto, de momento asintomático, que precisará controles periódicos cada 6-12 meses de neuroimagen y valoraciones neuropsicológicas, a la vez que se le busca donante compatible de médula ósea, para que en el momento en que aparezca afectación en neuroimagen, o deterioro de las funciones cerebrales, se pueda realizar el trasplante de médula ósea, técnica no exenta de riesgos y para ello en muchas

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

ocasiones, dada la complejidad de esta enfermedad, en su manejo, habitualmente se contacta pidiendo consejo a expertos nacionales y mundiales, como el profesor Patrick Aubourg.

El asesoramiento genético y la detección de todas las posibles portadoras de la familia y de los varones afectos asintomáticos es de una enorme responsabilidad para realizar el seguimiento, y tratamiento de la afectación suprarrenal o cerebral, lo más precozmente¹⁸⁶.

El estudio de progenitores y hermanos es hoy día, obligatorio ofrecerlo ante cualquier enfermedad hereditaria con mutación identificada u opciones de identificación mediante otros estudios, fundamentalmente bioquímicos, para el adecuado asesoramiento genético y opciones de diagnóstico prenatal y preimplantacional. En muchos casos, como los detectados en el cribado neonatal de PKU o MCAD, la identificación de portadores asintomáticos en la familia conlleva la prevención y vigilancia, y en su caso tratamiento de las descompensaciones. En el caso de la PKU, tras diagnosticar un paciente en cribado neonatal, en 17 ocasiones, tenía ambos progenitores portadores, en 7 ambos padres portadores y hermano portador, en 1 ocasión padres portadores y hermano no portador. En 2 ocasiones, al afecto solo se le encontró un mutación, que portaba uno de los progenitores, y el otro progenitor no portaba mutación conocida. En un caso, cuya familia provenía de un país sin cribado neonatal, tras hacer estudio familiar, se diagnosticó al padre como portador, y a la madre y hermano de afectos. En otro caso, se diagnosticó al padre de afecto, tras estudio familiar.

En cuanto a la X-ALD, 3 de nuestros pacientes, fueron diagnosticados como afectos asintomáticos, tras identificar a sus hermanos, y otro era primo de una pareja de hermanos. En una de las familias, solo la madre portaba la mutación, tras descartar estado de portador en otros 12 familiares; otra de las familias, la madre y su hermana eran portadores de la mutación, y ésta tenía también 2 hijos varones afectos, que también están recogidos en esta serie.

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

En el caso del trastorno de la beta oxidación MCAD, tras detectar un caso en cribado neonatal, nos hemos encontrado al padre y hermana afectos, y 3 casos diagnosticados tras cribado neonatal, sus padres portadores sanos. De todos los casos diagnosticados de MCAD (11), 5 eran de etnia gitana, con la mutación prevalente en estos (c.985A>G).

También hay hijos de progenitores afectos de hipercolesterolemia familiar, con mutaciones confirmadas en su r-LDL, que son derivados desde adultos, para estudio y tratamiento si fuera necesario. Entre nuestros pacientes hay 31 con alteraciones en el gen r-LDL, de los cuales, 14 de ellos, algunos de sus progenitores es controlado en la unidad de adultos, por dislipemia.

Otro motivo de consulta se produce tras el fallecimiento de un hijo con sospecha de EMH pero sin diagnóstico etiológico establecido, si hay hermanos potencialmente afectos de la misma enfermedad, se dispone en el servicio de Pediatría del HUMS de un protocolo de recogida y envío de muestras biológicas que establece como proceder en estos casos. La decisión de que hacer con los hermanos de un niño fallecido con una posible EMH, debe realizarse de forma individualizada.

11.1.5 Trastornos paroxísticos

Éste, con un 7,34%, es el quinto motivo de consulta en el periodo 2008-2010, mientras es el sexto motivo de consulta en el periodo 2008-2015, con un 4,55%. Sin que ambas cifras muestren diferencias estadísticamente significativas.

Este motivo de consulta agrupa las crisis febriles, las epilepsias y los trastornos paroxísticos no epilépticos. Es el motivo de consulta más frecuente de las consultas de neuropediatría, en nuestra experiencia¹⁶⁶, y en otras revisiones publicadas¹⁶⁷; y es un motivo de consulta frecuente en los ingresos hospitalarios y en las consultas pediátricas en general, especialmente en los niños menores de 2-3 años. El diagnóstico diferencial de los trastornos paroxísticos es muy variado, desde reacciones vagales, problemas que pueden precisar intervención urgente como la invaginación intestinal o síndromes suboclusivos, síndromes

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

paraneoplásicos como el opsoclonus-mioclonus, o situaciones que ponen en riesgo la vida, como los síncope de origen cardiogénico.

Para el diagnóstico adecuado es de vital importancia una correcta y exhaustiva anamnesis, y si es posible, dado el fácil acceso que se tiene en la actualidad a grabar imágenes en los teléfonos móviles inteligentes que la mayoría de la población lleva en el bolsillo, contar con imágenes en formato vídeo del episodio.

El diagnóstico diferencial de los trastornos paroxísticos es un capítulo muy amplio de la pediatría, y con frecuencia es difícil diferenciar un trastorno paroxístico no epiléptico (TPNE) de una crisis epiléptica, incluso disponiendo de la grabación en vídeo de los episodios. Es necesaria una adecuada anamnesis y minuciosa descripción de los episodios, y con frecuencia la única manera de establecer o descartar la naturaleza comicial es la realización de un EEG crítico, situación con frecuencia muy difícil de obtener. Los TPNE y las crisis epilépticas son de aparición brusca y pueden asociar movimientos involuntarios o pérdida de control de esfínteres y pueden tener los EEG intercríticos normales, o presentar alteraciones que no establecen el diagnóstico, y en algunos casos orientar de forma equivocada a epilepsia.

11.1.6 Fenotipo

Supone el sexto motivo de consulta en el periodo 2008-2010, con un 6,42% de estos, y es el quinto motivo de consulta del periodo 2008-2015, con un 5,04%. Sin que entre ambas cifras haya diferencias estadísticamente significativas.

EMH, como muchas lisosomales (mucopolisacaridosis, mucopolisacidosis...), algunas peroxisomales (síndrome Zellweger), algunas mitocondriales, síndromes CDG, enfermedad Smith-Lemli Opitz y otras, cursan con fenotipos característicos. Lo que hace que el fenotipo pueda ser motivo de derivación a la consulta de metabolismo.

Por otro lado, la consulta de enfermedades metabólicas, años atrás, comenzó como consulta de dismorfología, y se valoraban niños con rasgos físicos “peculiares”, con sospecha de padecer cuadros sindrómicos de origen genético.

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

Hoy los avances genéticos están permitiendo establecer el diagnóstico etiológico de muchos de estos niños. La consulta de metabolismo hoy controla a niños con EMH y niños con diferentes genopatías y alteraciones cromosómicas, identificadas o no, incluidos niños con discapacidad intelectual con o sin trastorno del espectro autista. Algunos de los pacientes que se controlan en la consulta de metabolismo, sin padecer una EMH, en su definición más aceptada, padecen albinismos oculocutáneos, la enfermedad de Fong (síndrome onicopatelar), la enfermedad de Caffey, las colagenopatías (enfermedad de Marfan, Ehlers Danlos...), los sobrecrecimientos, aunque todas ellas enfermedades raras. La delimitación de EMH es en todo caso arbitraria y en un sentido amplio incluiría todas las enfermedades genéticas. Las EMH involucran a todo el organismo, y el experto en enfermedades metabólicas debe tener un amplio conocimiento de la pediatría; la delimitación de las áreas de capacitación específicas no es estricta y depende de diferentes circunstancias en diferentes áreas. La sección de Metabolismo del HUMS trabaja estrechamente con la de Neuropediatría y en permanente contacto con la sección de Genética y el servicio de Bioquímica.

Las estrategias diagnósticas se actualizan continuamente. El protocolo del retraso psicomotor ha ido cambiando con la aparición de nuevas técnicas diagnósticas, en particular el array-cgh, que inicialmente se indicaba siguiendo los criterios de de Vries et al¹⁸⁷, originariamente desarrollados para la solicitud de las deleciones subteloméricas, antecedentes familiares de retraso mental, retraso de crecimiento de inicio prenatal, retraso crecimiento postnatal, macrocefalia, microcefalia, baja talla, talla alta, anomalías faciales y otras anomalías congénitas en manos, corazón o genitales. En la actualización del protocolo de retraso psicomotor, se realiza array-cgh a todo niño sin diagnóstico etiológico establecido, con retraso psicomotor global patológico o discapacidad intelectual con o sin trastorno del espectro autista.

11.1.7 Otros

Representa el séptimo motivo de consulta en el periodo 2008-2010, con un 5,32% y el noveno motivo de consulta en el periodo 2008-2015, con un 3,06%. Sin que estas cifras, presenten entre sí, diferencias estadísticamente significativas.

Este motivo de consulta, se usa para recoger demandas de valoración que no quedan recogidas por la lista de motivos de consulta del anexo 2, 15.1. Y que no se consignaron como nueva variable, dado lo poco probable que sea que se vuelvan a presentar. Una vez revisada la base de datos, no ha quedado recogido en muchas de ellas lo que llevó a solicitar valoración en la consulta de metabolismo. Es curioso que a pesar de ser un grupo poco numeroso, 29 y 31 pacientes respectivamente para ambos periodos, hay diagnosticadas posteriormente una mucopolisacaridosis tipo I, un defecto proteína trifuncional (beta oxidación), 3 galactosemias, una trimetilaminuria, una homocistinuria por defecto CBS no sensible a vitamina B6, una intolerancia a proteínas lisinuria, una enfermedad de Caffey, 2 cromosomopatías, y un par de dislipemias.

11.1.8 Retraso psicomotor

Es el octavo motivo de consulta en la consulta de metabolismo en ambos periodos, con un 4,04% en el periodo 2008-2010, y un 3,36% en el periodo 2008-2015. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambas cifras.

El niño con retraso psicomotor se valora habitualmente en consultas de neuropediatría, donde se suele encontrar entre los 3 o 4 primeros motivos de consulta, con una frecuencia del 9-10%^{166,167}, pero el protocolo de estudio del retraso psicomotor se realiza consensuadamente ente las secciones de neuropediatría y metabolismo, pues el origen de dicha alteración en el desarrollo puede ser una EMH y en la consulta de metabolismo llegan niños por otro motivo que asocian retraso psicomotor.

La discapacidad intelectual (DI) afecta a un 2,5% de la población, y se define por importantes dificultades en el funcionamiento en 2 o mas habilidades adaptativas que se manifiestan antes de los 18 años (autocuidado, uso del hogar, uso de la

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

comunidad, comunicación, relación social, salud y seguridad, autodirección, y rendimiento académico). Se clasifica en profundo (CIT 0-20), severo (CIT 21-35), moderado (CIT 36-50), leve (CIT 51-70) y límite (CIT 71-85). El retraso psicomotor se define en menores de 5 años con déficits en 2 o más dominios del desarrollo (motor grueso, motor fino, lenguaje e interacción social). Es un frecuente trastorno que produce un gran impacto en el individuo, su familia, y la sociedad, siendo el diagnóstico etiológico un gran reto para el profesional que lo aborda, por la grandísima cantidad de patologías que pueden producirlo, y el gran número de estudios disponibles en su estudio, es de gran importancia el diagnóstico etiológico, para poder dar un adecuado asesoramiento genético, pronóstico a corto y largo plazo, aliviar angustia de padres y profesionales, y en algún caso ofrecer tratamiento. La principal causa es genética, pero con los estudios actuales hasta un 50% de los casos se quedan sin diagnóstico. Aunque los estudios metabólicos no deberían ser un primer estudio en pacientes con discapacidad intelectual, la falta de diagnóstico u otra orientación es suficiente razón para plantearse los, más cuando algunos de ellos son potencialmente tratables⁹⁻¹¹. Como ya se ha comentado, actualmente se realiza array-cgh a todo niño sin diagnóstico etiológico establecido, con retraso psicomotor global patológico o discapacidad intelectual con o sin trastorno del espectro autista.

En la actualidad hay descritos al menos 91 EMH tratables que pueden producir discapacidad intelectual⁸, entre ellos los defectos del metabolismo de la creatina (GAMT, AGAT y SLC6A8), que deben plantearse en todo paciente con encefalopatía epiléptica de causa desconocida, así como en niñas con discapacidad intelectual o de aprendizaje, y trastorno del lenguaje, tengan o no epilepsia¹⁷. Incluso hay una aplicación web para facilitar al profesional implicado en el diagnóstico y manejo de esta patología potencialmente tratable, su orientación, diagnóstico y manejo¹⁸⁸.

Encefalopatías genéticas, infecciones congénitas, enfermedades peroxisomales, lisosomales, mitocondriales, síndromes CDG y otras EMH pueden ser indistinguibles en etapas precoces en base a la clínica. Las EMH son una causa

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

rara de retraso psicomotor/discapacidad intelectual (aproximadamente 1%), particularmente si no hay signos o síntomas que sugieran un problema metabólico. Sin embargo, el efecto de identificar una EMH en el pronóstico del paciente suele ser sustancial. El estudio de relativamente raras EMH puede tener más impacto sobre las familias y la sociedad que estudiar síndromes genéticos, dado que pueden influir en el tratamiento y pronóstico. La posibilidad de instaurar un tratamiento efectivo debe tener una influencia en la práctica clínica, por encima de exclusivamente la rentabilidad diagnóstica¹⁸⁹.

Estudios bioquímicos no orientados tienen poca muy poca rentabilidad, y tienen poco beneficio en niños mayores de 2-3 años con retraso psicomotor/discapacidad intelectual aisladas.

Tampoco existe consenso universal respecto a la indicación de neuroimagen en la evaluación de niño con retraso psicomotor/discapacidad intelectual. Las recomendaciones varían desde la realización de neuroimagen a todos, hasta limitarlo sólo a los casos de indicaciones clínicas. Actualmente salvo ciertas emergencias, la prueba de elección en el estudio de cualquier encefalopatía es la RM. La neuroimagen puede establecer el diagnóstico etiológico en ocasiones, como en el síndrome de Joubert y en algunos casos de esclerosis tuberosa. Aunque en otras ocasiones no establece el diagnóstico, puede ayudar a identificar la causa de un caso en particular (liscencefalías, síndrome CRASH, sintelencefalia, infección congénita por citomegalovirus y leucodistrofias), de la misma manera que el examen dismorfológico puede llevar al diagnóstico clínico¹⁸⁹.

Los estudios genéticos están aumentando su rentabilidad diagnóstica, y constituyéndose en el primer paso de estudio. En niños con retraso psicomotor global/discapacidad intelectual (RPG/DI), el array-cgh es diagnóstico en un 7,8% de casos y, en 10,6% en aquellos con rasgos sindrómicos. El cariotipo de alta resolución está alterado en al menos un 4,6% y en un 18,6% en casos de rasgos sindrómicos. El estudio del gen FMR1 del síndrome de X-frágil es patológico en al menos el 2% de los varones con RPG/DI. El estudio del gen MECP2 es diagnóstico en el 1,5% de las niñas con moderado o severo RPG/DI y en menos

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

del 0,5% de los varones con RPG/DI⁹. El array-cgh es la prueba genética con mayor rentabilidad diagnóstica en niños con RPG/DI de causa no establecida. Las nuevas generaciones de paneles de secuenciación masiva seguramente revolucionaran la estrategia diagnóstica del estudio etiológico de la discapacidad intelectual^{9,189}.

El coste-efectividad de los estudios complementarios es aparentemente bajo en ausencia de orientación clínica. La cuestión es si se realizan demasiados estudios, aunque no deben quedar sin identificar problemas mayores como el síndrome X-frágil. La identificación precoz de otros trastornos de transmisión vertical como la distrofia miotónica de Steiner o la distrofia muscular de Duchenne, es una gran responsabilidad desde el punto de vista genético.

El proceso diagnóstico también debería considerarse en ausencia de anomalías (hallazgos negativos)¹⁹⁰. El RPG/DI de causa no establecida, está en la mayoría de los casos, genéticamente determinado, y tiene un alto impacto social, familiar y económico, lo que lleva a una elevada demanda de diagnóstico precoz. La mayoría de los casos de RPG/DI son ER, y la Comunidad Europea recomienda a sus estados miembros que establezcan un plan nacional de ER¹⁹¹; en España la segunda línea estratégica de este Plan Nacional es la prevención y detección precoz³².

Además de las estrategias, es necesario el control evolutivo y en muchos casos un planteamiento individualizado. La indicación de exámenes complementarios radica en la identificación de patologías que puedan ser susceptibles de tratamiento como la hidrocefalia, epilepsia o algunas EMH, como la PKU o el hipotiroidismo, o que asocien un riesgo de repetición como alteraciones genéticas, EMH y enfermedades infecciosas. El diagnóstico de certeza implica además de obtener las respuestas buscadas por la familia y profesionales, un ahorro de pruebas complementarias presentes y futuras. El diagnóstico y el asesoramiento genético, incluidos posibilidades de diagnóstico prenatal y preimplantacional, constituyen una herramienta preventiva de primer orden.

DISCUSIÓN: Motivos de consulta

Si bien no es frecuente que los exámenes complementarios establezcan un diagnóstico no esperado tras una adecuada valoración clínica, las posibilidades diagnósticas aumentan a medida que se incrementa la posibilidad de estudios, especialmente, genéticos y neurometabólicos. Dada la inespecificidad de los signos y síntomas clínicos de la discapacidad intelectual de origen genético y de muchas EMH, para establecer un diagnóstico precoz es necesario establecer una estrategia de estudio. En ausencia de orientaciones clínicas deben hacerse estudios sistemáticos de forma escalonada en niños con encefalopatía aparentemente fija o con problemas cognitivos o conductuales sin diagnóstico etiológico establecido.

Es difícil establecer límites y no se dispone de “evidencias” que justifiquen dichos estudios. Los continuos avances en genética y en estudios neurometabólicos exigen una permanente revisión de los procesos diagnósticos.

Se debe enfatizar la importancia del diagnóstico en las ER tratables. Sin embargo, incluso en ausencia de tratamiento, el diagnóstico etiológico es siempre importante para establecer el riesgo de repetición, asesoramiento genético y posible diagnóstico prenatal, resolver las preguntas e incertidumbres de familiares y profesionales, y cesar los estudios diagnósticos.

11.2 Diagnósticos

El correcto diagnóstico es la primera meta buscada en el acto médico, por todo profesional sanitario, por lo que una vez realizadas una exhaustivas anamnesis y exploración, se indican analíticas y estudios complementarios, si se consideran necesarias. El diagnóstico de certeza, se busca con el objeto de detectar patologías susceptibles de poder realizar intervenciones terapéuticas, si están existen. También con la finalidad de evitar la recurrencia en otros hijos, y además para dar respuestas a afectos, progenitores y profesionales sanitarios, y de manera indirecta, evitar la realización de más estudios complementarios costosos y/o agresivos. Como hemos comentado un diagnóstico etiológico de certeza, nos ofrece la posibilidad de realizar un asesoramiento genético, además de diagnósticos preimplantacionales y prenatales, lo que es un herramienta preventiva de primer orden.

Habitualmente, es poco probable que los estudios complementarios nos ofrezcan un diagnóstico no esperado tras una adecuada valoración clínica. Conforme avanzan los años, las posibilidades diagnósticas aumentan, con la mayor disponibilidad de estudios complementarios, tanto de tipo genético, como metabólico. En las EMH, la inespecificidad muchas veces de los signos y síntomas, en ausencia de signos guía, obliga a la realización de los estudios complementarios de forma sistemática y escalonada, y en ausencia de diagnóstico, se debe periódicamente reevaluar el caso y conviene repetir los estudios complementarios que se consideren adecuados, siendo muy difícil de establecer donde se sitúa el límite, defendiendo que un diagnóstico precoz y un adecuado asesoramiento genético, probablemente sobrepasan las implicaciones económicas de dichas estrategias. Siempre priorizando las enfermedades con opciones terapéuticas³⁹.

En el periodo temporal 2008-2010, de los 255 posibles diagnósticos-subdiagnósticos consignados en la base de datos (ver anexo 2, 15.4 Diagnósticos), se emplearon 113 categorías diagnósticas diferentes, contabilizándose un total de 1001 diagnósticos para los 545 pacientes registrados en la base de datos y una

DISCUSIÓN: Diagnósticos

media de 2,02 diagnósticos por paciente. Como se ha comentado en material y método, un paciente puede tener más de un diagnóstico asignado (por ejemplo, un paciente que consulta por un cribado neonatal alterado, y se confirma que presenta una PKU moderada, en sus diagnósticos, constarán las categorías: SCREENING NEONATAL ALTERADO, HIPERFENILALANINEMIA y PKU moderada, y si además este presentase una dislipemia, tendría diagnóstico DISLIPEMIA, e hipercolesterolemia poligénica, si este fuera el caso.

En este periodo, todos los diagnósticos se agruparon en 15 categorías o agrupaciones diagnósticas, como se puede ver en la tabla 5, que siguen el siguiente orden por frecuencia:

- 1 No enfermedad metabólica.
- 2 Normalidad.
- 3 Alteraciones del metabolismo lipídico y lipoproteínas.
- 4 Alteraciones del metabolismo de los glúcidos.
- 5 Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos y péptidos.
- 6 Screening neonatal alterado.
- 7 En estudio.
- 8 Otros diagnósticos.
- 9 Enfermedades lisosomales.
- 10 Miositis.
- 11 Alteraciones del metabolismo de ácidos grasos y cetonas.
- 12 Enfermedades peroxisomales.
- 13 Defectos congénitos de la glicosilación y otras modificaciones de las proteínas.
- 14 Defectos energéticos.
- 15 Alteración metabolismo de las purinas, pirimidinas y nucleótidos.

En el periodo temporal 2008-2015, los posibles diagnóstico-subdiagnósticos consignados en la base de datos ascendieron en 43 (ver anexo 2, sección 15.4.1 Diagnósticos añadidos en base de datos 2015), por las necesidades asistenciales hasta los 298 diagnósticos diferentes. Se emplearon 154 categorías diagnósticas

DISCUSIÓN: Diagnósticos

diferentes, consignándose para los 1012 pacientes, un total de 2006 diagnósticos, con una media de 1,98 diagnósticos por paciente.

En este periodo los diagnósticos, se agruparon en 17 categorías o agrupaciones diagnósticas, como se pueden ver en la tabla 33, que por orden de frecuencia son:

- 1 No enfermedad metabólica.
- 2 En estudio.
- 3 Alteraciones del metabolismo lipídico y lipoproteínas.
- 4 Normalidad.
- 5 Alteraciones del metabolismo de los glúcidos.
- 6 Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos y péptidos.
- 7 Screening neonatal alterado.
- 8 Otros diagnósticos.
- 9 Alteraciones metabolismo de ácidos grasos y cetonas.
- 10 Enfermedades lisosomales.
- 11 Miositis.
- 12 Trastorno del metabolismo de vitaminas y cofactores.
- 13 Enfermedades peroxisomales.
- 14 Defectos energéticos.
- 15 Defectos congénitos de glicosilación y otras modificaciones de las proteínas.
- 16 Alteración del metabolismo de las purinas, pirimidinas y nucleótidos.
- 17 Enfermedad de Canavan.

Discutiremos uno por uno los diferentes diagnósticos, por el orden de frecuencia del periodo 2008-2015, que reflejan la situación actual de la consulta.

La comparación por intervalos de confianza, con un nivel de significación de $p < 0,05$, entre los diferentes diagnósticos, entre ambos periodos, no mostró diferencias significativas, salvo en las categorías diagnósticas “normalidad” y “en estudio”.

11.2.1 No enfermedad metabólica. Normalidad

El diagnóstico “no enfermedad metabólica” en la base de datos de 2008-2010, ocupa en primer lugar, con su asignación a 234 pacientes y un 42,94%. El diagnóstico “normalidad”, es el segundo en frecuencia con su asignación a 161 pacientes, y un 29,54%.

En el periodo 2008-2015, el diagnóstico “no enfermedad metabólica”, continua siendo el diagnóstico más frecuente, asignado 397 veces, con un 39,23%, mientras que el diagnóstico “normalidad”, desciende al cuarto puesto en frecuencia, asignado en 151 ocasiones y un 14,92%.

El diagnóstico “no enfermedad metabólica” no muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos. Pero el diagnóstico “normalidad”, si muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos.

Puntualizar que “no enfermedad metabólica”, se asigna a aquellos pacientes, en los que tras una sospecha inicial de EMH, por los datos clínicos y/o analíticos, tras realizar las adecuadas investigaciones y seguimiento, se puede afirmar, que en ese momento no existen datos para confirmar su sospecha. Por otro lado, el diagnóstico “normalidad”, implica adecuado desarrollo psicomotor, exploración normal, y la no existencia de otros procesos patogénicos no metabólicos. En muchos casos de nuestro estudio, el diagnóstico “normalidad”, va asociado a “no enfermedad metabólica”, pero no al revés, pues algunos pacientes con “no enfermedad metabólica”, no se les ha asignado el diagnóstico “normalidad”, al presentar retraso psicomotor/discapacidad intelectual, o algún otro diagnóstico, que aunque no responden a EMH, algunos están causados por alteraciones genéticas, como deleciones a nivel del array-cgh, o mutaciones puntuales.

En la normalidad, siempre existe una variabilidad entre niños del mismo intervalo etario, y entre diferentes edades. Es importante conocer los hitos del desarrollo psicomotor, así como los diferentes patrones madurativos, y las variantes de la

normalidad. Aun con todo, el diagnóstico de certeza, nos los acaba dando siempre el tiempo, el seguimiento evolutivo del paciente.

11.2.2 En estudio

Este diagnóstico pasa de ser el séptimo más frecuente, aplicado al 6,79% en el periodo 2008-2010, a ascender al segundo diagnóstico más frecuente en el periodo 2018-2015, con 20,06%. Mostrando los intervalos de confianza entre ambos periodos diferencias estadísticamente significativas para un nivel de significación de $p < 0,05$.

Es un diagnóstico temporal, en el sentido, que se asigna inicialmente a un paciente, cuando se tiene la sospecha de EMH, o se quiere descartar, y no se sustituye hasta que se descarta la EMH, asignándose entonces en diagnóstico no enfermedad metabólica, o asignándose el diagnóstico de la enfermedad que se ha confirmado.

Es el único diagnóstico que se puede cambiar, pues los demás se añaden a la lista de diagnósticos que tiene el paciente. El que sea un diagnóstico temporal, no tiene porque ser por breve periodo de tiempo, pues a veces, si se está pendiente de un estudio molecular, su resultado se puede demorar varios meses, y en otros casos en los que los estudios analíticos son normales, y el paciente es de corta edad, se hace seguimiento evolutivo, para asegurarse que no presenta nuevos eventos como el que motivaron la consulta, o la normalidad real. Otras veces los pacientes tras la primera valoración, no vuelven y no se realizan los estudios complementarios.

11.2.3 Screening neonatal alterado

El concepto cribado o screening neonatal está ampliamente definido y explicado en la introducción, y no ahondaremos más en ello.

El diagnóstico cribado neonatal alterado, se asigna, cuando tras ser el paciente citado en la consulta, por presentar en la determinación analítica por MS/MS del papel de filtro recogido tras el nacimiento algún dato alterado, en la consulta las

DISCUSIÓN: Diagnósticos

determinaciones apropiadas confirman el diagnóstico, tanto bioquímico como genético. Asignándose entonces también el diagnóstico correspondiente.

En el periodo 2008-2010, supone el sexto diagnóstico más habitual, con 8,62%, mientras que el periodo 2008-2015, es el séptimo diagnóstico en frecuencia, con un 8,99%. A pesar de que el porcentaje de pacientes permanece estable y que las enfermedades cribadas son más, y además da diagnósticos, cae un puesto la frecuencia de este diagnóstico, por el incremento importante de pacientes de la categoría diagnóstica “en estudio”.

En el periodo 2008-2010, supone 47 pacientes, siendo el 63,83% hiperfenilalaninemias (30 casos), el 21,28% alteraciones de la tirosina (10 casos), 6,38% trastornos de la beta oxidación (MCAD), 4,26% alteraciones de aminoácidos azufrados (2 casos: 1 déficit de CBS y 1 hipermetioninemia por déficit MAT I/III), 2,13% alteración de aminoácidos ramificados (1 caso de déficit de 3 metilcrotonil CoA carboxilasa) y un 2,13% de alteraciones de aminoácido gaba (1 caso de hiperglicinemia transitoria neonatal).

En el periodo 2008-2015, supone 91 pacientes, distribuidos de la siguiente manera, como es de esperar con 47,25% (43 casos) hiperfenilalaninemia, sigue siendo la más frecuente, con 23,08% (21 casos) alteraciones de la tirosina (principalmente tirosinemias transitorias del recién nacido), 10,99% (10 casos), defectos de la beta oxidación (MCAD, SCAD y CPT1), 6,56% (6 casos) alteraciones de aminoácidos ramificados, 4,40% (4 casos) alteraciones de aminoácidos azufrados, 3,30% (3 casos) alteraciones del aminoácido GABA, 2,20% alteraciones vitamina B12 y 1,10% hiperamoniemia: HHH.

No se puede comparar esta serie con otras, dado que no hay uniformidad con respecto a las patologías cribadas, ni dentro de España entre CCAA, ni entre los diferentes estados. Y en algunas de las patologías cribadas ni siquiera hay bibliografía al respecto¹⁹². Lo que es evidente, es que ha habido un incremento del diagnóstico de estas patologías, además de la clásica PKU, lo que permite diagnóstico de familiares, y medidas preventivas. No quedan recogidos en esta

DISCUSIÓN: Diagnósticos

valoración el hipotiroidismo congénito y la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa, que son valoradas en la consulta de endocrinología pediátrica, ni la fibrosis quística, que es valorado en neumología.

11.2.4 Alteraciones del metabolismo lipídico y lipoproteínas

Este grupo, representa la tercera agrupación diagnóstica en frecuencia en el periodo 2008-2010, con 94 casos, y el 17,25% de la muestra. De estos, se distribuyen con 36 pacientes, con hipercolesterolemia familiar (38,30%), otros 36 pacientes con hipercolesterolemia poligénica (38,30%), y 9 pacientes (9,57%) con hipertrigliceridemia familiar, 5 hipobetalipoproteinemia familiar (5,32%), 3 hiperlipidemia familiar combinada (3,19%), 1 caso de déficit de LPL (1,06%) y un ultimo caso en estudio (1,06%).

En el periodo 2008-2015, sigue representando la tercera agrupación diagnóstica, con un total de 198 pacientes, y un 19,57%. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos. La dislipemia más habitual en este periodo es la hipercolesterolemia poligénica, que es el 49,49% de las dislipemias, seguida de la hipercolesterolemia familiar, 28,79%, que son 57 pacientes, dentro de los cuales tienen identificadas 31 mutaciones en el gen del receptor LDL. El 6,06% de este grupo son la hipertrigliceridemia familiar. 9 pacientes con hipobetalipoproteinemia familiar, que suponen el 4,55% de este grupo. 3 pacientes con hiperlipidemia familiar combinada (1,52%) y 1 caso de hipobeta-colesterolemia (0,51%), déficit LPL (0,51%) e hiperlipoproteinemia (0,51%).

En sí, este diagnóstico, representa la patología metabólica más diagnosticada, y seguida en la consulta, y aunque se mantiene en tercer puesto, parece presentar un ligero incremento en la representación porcentual de la consulta. Puede que el incremento de este tipo de pacientes, tenga que ver con el auge de las actividades preventivas, la mayor concienciación de que la dislipemia es un factor de riesgo ya desde la infancia, para presentar enfermedad cardiovascular precoz, que es la principal causa de morbi-mortalidad en la edad adulta en los países desarrollados, y que su correcto manejo, con hábitos dietéticos y de vida, e intervención terapéutica cuanto estos no son suficientes, son de suma importancia.

DISCUSIÓN: Diagnósticos

Algunos de los principales factores para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular precoz son unas concentraciones elevadas del colesterol LDL, bajas de colesterol HLD, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 1 o 2 y obesidad. Y algunos de estos factores pueden estar ya presentes en edades precoces de la vida, por lo que los pediatras deben estar concienciados con su diagnóstico y manejo¹⁹³.

El mecanismo básico de la enfermedad cardiovascular precoz es mediante la arterioesclerosis, proceso de características inflamatorias, que lesiona y obstruye el calibre de los vasos de mediano y gran calibre, conduciendo a cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares, y vasculopatía periférica. Este es un fenómeno multifactorial, donde diferentes factores de riesgo (como la edad, el sexo, los antecedentes familiares, los niveles séricos de colesterol y lipoproteínas, la obesidad, la mala alimentación, el sedentarismo, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes, el consumo excesivo de alcohol, el estrés y otros muchos factores con tendencia a agregarse y acrecentarse en el tiempo) influirán de forma distinta sobre el inicio y establecimiento de la lesión arterioesclerótica.

Se recomienda su cribado a partir de los 2 años, en niños con obesidad, o con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz y/o de hipercolesterolemia¹⁹³. El punto de corte de la hipercolesterolemia se establece cuando los niveles séricos de CT, c-LDL y TG están por encima del percentil 95 para la edad y sexo y los de c-HDL por debajo del percentil 5¹⁹⁴. Se debe realizar una historia familiar, recogiendo los antecedentes de enfermedad cardiovascular precoz (ECV) en padres o abuelos (antes de los 55 años en varones y antes de los 65 años en mujeres) y antecedentes en padre o madre de hiperlipemia genética. Si se detecta una hiperlipemia en un individuo, es necesario el estudio lipídico de los familiares de primer grado. En la exploración física, se anotarán peso, talla e índice de masa corporal (IMC). Se debe tomar la tensión arterial y se realizará una exploración física cuidadosa en busca de arco corneal y xantomas tendinosos por depósito de colesterol, que se localizan fundamentalmente en los tendones extensores de los dedos, el tendón de Aquiles y los tendones de la

DISCUSIÓN: Diagnósticos

superficie plantar del pie; xantomas tuberosos en codos y rodillas y xantomas eruptivos en glúteos, abdomen y extremidades. En la analítica se solicitará: hemograma, bioquímica y hormonas tiroideas. Perfil lipídico: CT, TG y lipoproteínas (c-LDL, c-HDL y c-VLDL). Valorar la solicitud de: Apo A, Apo B, Apo E, Lp-a. Estudio genético de receptores de c-LDL, PCR, fibrinógeno, homocisteína. En caso de detectarse hiperlipemia, se repetirá la analítica a las 2-4 semanas para confirmar la alteración¹⁸².

Es importante el diagnóstico diferencial entre dislipemias primarias o genéticas y las secundarias (por causa farmacológica –corticoides, anticonceptivos orales, beta bloqueantes...–, enfermedades endocrinológicas –hipotiroidismo, panhipopituitarismo–, hipercalcemia idiopática, lipodistrofia, síndrome de Cushing...–, renales – síndrome nefrótico, síndrome hemolítico-urémico, insuficiencia renal crónica...–, hepáticas – hepatitis, atresia biliar, cirrosis biliar–, tesarismosis –glucogenosis, esfingolipidosis–, otros –pancreatitis, enfermedad de Kawasaki, anorexia nerviosa, procesos autoinmunes, síndrome de Klinefelter...–)¹⁹⁵.

El objetivo de tratamiento es mantener los niveles de LDL por debajo de 110 mg/dl y los triglicéridos por debajo de 150 mg/dl. El tratamiento se puede iniciar a los 2 años de edad, con dieta adecuada, ejercicio y hábitos saludables, y el uso de fármacos, a partir de los 10 años, o en caso de cifras LDL mayores a 500mg/dl, a los 8 años, resinas, estatinas y ezetimiba, en hipercolesterolemias, y fibratos y niacina en hipertrigliceridemias^{194,196}.

La hipercolesterolemia poligénica, es la forma más frecuente de hipercolesterolemia primaria, el 80% de todas las dislipemias en edad adulta, y tiene una incidencia de un 2-5%. Suelen tener familiares con colesterol algo elevado sin claro patrón HAD. Como hemos podido observar, este tipo de dislipemia primaria, es la más habitual en nuestra serie, en el periodo 2008-2015, representando casi la mitad del grupo, un 49,49% de las dislipemias, y representando un 9,68% del total de pacientes.

DISCUSIÓN: Diagnósticos

La hipercolesterolemia familiar, es la dislipemia más frecuente y conocida en la infancia. Es una condición genética, con HAD, en el gen del receptor de la LDL, de la apo B o otros genes relacionados con la actividad del receptor de la LDL. Los pacientes homocigotos, o dobles heterocigotos, tiene cifras mucho más altas de LDL colesterol y más precoz enfermedad cardiovascular que los heterocigotos, lo que obliga a tratamiento más agresivo, y recomendaciones para hacer cribado a los niños de familiares afectados entre los 9-10 años, e incluso a los 2 años, incluso ofreciendo la realización del estudio genético, si se conoce la mutación familiar¹⁷⁹⁻¹⁸¹. La forma homocigota, presenta una incidencia de 1 por millón y la heterocigota 1 cada 200-500. En nuestra serie, en el periodo 2008-2015, 57 pacientes tienen asignado este diagnóstico, lo que constituye el segundo grupo en importancia en las dislipemias, con un 28,79% de éstas, y representando un 5,63% de la muestra. De estos, 31, presentaban mutaciones en el receptor LDL.

La hiperlipidemia familiar combinada, presenta una incidencia del 1-2% de la población, y en solo un 10-20% se diagnostica en la infancia. Representa un bajo porcentaje en nuestra muestra en el periodo 2008-2015, constituyendo solo un 1,52% de las dislipemias, y 0,30% del total de la muestra. Presenta alteraciones en metabolismo LDL y incremento de ApoB100. Se denominó así en 1973¹⁹⁷ a la forma de hiperlipidemia genética más común en estudios de supervivientes de infarto de miocardio. Presenta tres posibles fenotipos, intercambiables en el mismo paciente: hipercolesterolemia con aumento LDL, hipertrigliceridemia con aumento de VLDL o hiperlipemia mixta con aumento de LDL y VLDL. Se suele asociar a hipertensión arterial, obesidad, y a un desarrollo precoz de la arterioesclerosis, hablándose en ocasiones de una asociación con la insulinorresistencia.

La hipertrigliceridemia familiar, tiene patrón HAD con penetrancia reducida, incidencia 0,2-0,3%, elevación de LDL y triglicéridos, en las formas severas, tienen procesos de dolor abdominal recurrentes y pancreatitis, elevaciones moderadas de triglicéridos, son factor de riesgo para ECV precoz¹⁹⁸. En nuestra serie, en el periodo 2008-2015, representa un 6,06% de las dislipemias, con 12 pacientes, y representa un 1,19% del total de la muestra.

DISCUSIÓN: Diagnósticos

El déficit de lipoproteín-lipasa (LPL) es una enfermedad con HAR, cuyo gen se sitúa en 8p22, presenta aumento masivo de los quilomicrones y por tanto hipertrigliceridemia, con xantomas eruptivos en nalgas y zonas extensoras, hepatoesplenomegalia con aumento de enzimas, riesgo de pancreatitis recurrente con evolución a crónica y, si los valores de triglicéridos son superiores a 2.000 mg/dl, pueden desarrollar una lipemia retinalis. En general, la deficiencia en LPL no se asocia a enfermedad aterosclerótica vascular. Solo tenemos en el periodo 2008-2015, un paciente con este diagnóstico, que representa un 0,51% de las dislipemias, y un 0,10% de la muestra.

La hipobetalipoproteinemia familiar es una dislipemia con herencia autosómica codominante, asociada a alteración en el gen apo B (2p24), que se caracteriza por concentraciones muy bajas de colesterol total, LDL-C y Apo B. Cuando está presente en el estado heterocigoto (entre 1/500 y 1/1.000 en poblaciones occidentales), los pacientes suelen ser asintomáticos, e incluso protegidos para el desarrollo de aterosclerosis. En estado homocigoto suele producir malabsorción, ataxia y retinitis pigmentaria¹⁹⁹. Encontrando en el periodo 2008-2015, 9 pacientes con este diagnóstico, que representa un 4,55% de las dislipemias y un 0,89% de la muestra.

11.2.5 Alteración del metabolismo de los glúcidos

Diagnóstico que representa la cuarta agrupación diagnóstica más frecuente en el periodo 2008-2010, con 93 diagnósticos, que constituye un 17,06%.

De este periodo son más frecuentes, como es esperable, las hipoglucemias cetónicas con un 79,59% del grupo, seguido de otras hipoglucemias, 10,75% de este grupo, 7 galactosemias, que representan el 7,53% del grupo, y 2 glucogenosis, que son el 2,15% de este grupo.

En el periodo 2008-2015, representa la quinta agrupación diagnóstica en frecuencia con 144 diagnósticos, o un 14,23%. Por orden de frecuencia, las hipoglucemias cetogénicas, son las más habituales, 78,48% (con 113 diagnósticos), seguido de otras hipoglucemias que representan el 11,81% (17

DISCUSIÓN: Diagnósticos

diagnósticos), 7 galactosemias, que son el 4,86% del grupo, seguida de 6 glucogenosis, que son el 4,17% del grupo, y 1 error congénito del metabolismo de la fructosa, que es el 0,69% de este grupo.

Los trastornos más habituales del metabolismo de los hidratos de carbono, tras la hipoglucemias cetogénicas, son las galactosemias, las glucogenosis, y las alteraciones del metabolismo de la fructosa.

En el periodo 2008-2010, hubo 74 hipoglucemias cetonémicas, el 79,57% de los trastornos del metabolismo de los glúcidos, siendo un 13,54% del total. mientras en el periodo 2008-2015, se diagnosticaron 113 hipoglucemias cetonémicas, un 78,47% de los diagnósticos de este grupo y un 11,17% del total de la consulta.

En el protocolo de urgencias de pediatría, ante todo episodio sugestivo de hipoglucemia, se extraen en momento agudo, tras realizar glucemia y cuerpos cetónicos capilares, muestras de sangre y orina para determinación bioquímica urgente con osmolaridad, equilibrio ácido-base capilar y perfil PES 204 (lactato, amonio, insulina, cortisol, GH, ácidos grasos libres, acetoacetato, OH-butirato. Aminoácidos y CPK), papel de filtro para acilcarnitinas, mientras en orina se realiza cetonuria y ácidos orgánicos, con el objetivo de clasificar la hipoglucemia en normo (defecto glucogenolisis o gluconeogénesis), hipo (defectos síntesis de cuerpos cetónicos y beta oxidación) e hipercetósica (defectos cetólisis)^{145-147,200}.

Todas las galactosemias controladas en la consulta, son la forma clásica, por déficit de GALT (galactosa 1 fosfato-uridil-transferasa). La galactosa procede de la lactosa (disacárido compuesto por una molécula de glucosa y otra de galactosa) principalmente de la ingesta, cuya mayor fuente es la leche. Hay 3 trastornos congénitos del metabolismo de la galactosa conocidos en humanos, todos con HAR, su incidencia global es inferior a 1/50.000 recién nacido vivos, y su importancia radica en que un diagnóstico precoz, y tratamiento dietético, pueden salvar la vida y asegurar una casi completa integridad funcional de los pacientes afectados. Los defectos moleculares, pueden ser por defecto de GALT (9p13) o forma clásica, su incidencia es de 1/50.000 recién nacidos vivos. Los defectos de

DISCUSIÓN: Diagnósticos

GALK (17q24) que puede producir cataratas y pseudotumor cerebri, y tiene una incidencia entre 1/150.000 y 1.000.000 recién nacidos vivos, y por déficit de GALE (1p36) incidencia no conocida, y puede producir gran variedad de fenotipos²⁰¹.

La galactosemia produce un cuadro clínico de intoxicación, por acúmulo de metabolitos. La galactosemia clásica por déficit de GALT, consiste rechazo del alimento, vómitos, falta de medro y depresión neurológica; que aparecen tras un intervalo libre después del nacimiento, y sólo después de la ingesta de galactosa procedente de la leche, materna o de fórmula, catarata nuclear en gota de aceite, fracaso hepático con ictericia, hepatoesplenomegalia, ascitis y diátesis hemorrágica, afectación renal, con tubulopatía proximal con acidosis, glucosuria, aminoaciduria, y albuminuria y déficit inmunitario con tendencia a sepsis por E. Coli. La elevación de galactosa y galactitol en plasma y orina, y de galactosa 1 fostato en eritrocitos son específicos de bloqueo enzimático de cualquiera de las vías metabólicas de la galactosa, que mientras no se demuestre lo contrario, se deben a un defecto congénito. Se confirma con estudio de la actividad enzimática en eritrocitos, fibroblastos o hepatocitos, y con el posterior estudio genético. Su tratamiento consiste en la eliminación de la galactosa de la dieta. Las mujeres con defecto de GALT presentan hipogonadismo hipogonadotrofo, que precisan de tratamiento hormonal a partir de adolescencia. El control dietético se hace determinando los niveles sanguíneos de galactosa 1 fostato y galactitol. Se recomiendan controles cada 3 meses, durante el primer año de vida, cada 4 meses hasta los 4 años, posteriormente cada 6 meses hasta los 18 años, que continuara con controles anuales. En los controles de debe realizar encuesta dietética, controles antropométricos (peso, talla, perímetro cefálico), exploración neurológica. Valoración del desarrollo y del lenguaje a los 3, 6, 12 meses, y posteriormente anuales hasta los 6 años. Analíticas cada 6 meses hasta los 18 años, y luego bianuales: hemograma, iones, proteínas totales, función hepática y renal, calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas, y cociente calcio/creatinina en orina. Y cada 3 meses el primer año y luego cada 6 meses hasta los 18 años y posteriormente anuales: galactosa 1 fostato y galactitol en plasma. Controles

DISCUSIÓN: Diagnósticos

oftalmológicos anuales, densitometría ósea a los 2, 4, 8, 12 y 16 años, y controles hormonales en mujeres. Valorando EEG y RM cerebral según evolución.

En cuanto al control de embarazos, madres portadoras heterocigotas con feto afecto y madres afectas con feto portador heterocigoto, se recomienda dieta exenta de lactosa, pues aunque no atraviesa la barrera placentaria la galactosa 1 fosfato, si lo hacen la galactosa y el galactitol.

Uno de los aspectos menos conocidos de la galactosemia es el motivo por el cual manifestaciones tardías de la enfermedad pueden presentarse a pesar del tratamiento dietético adecuado, con afectación del sistema nervioso central en forma de declive progresivo del CIT, dispraxia verbal, temblores cerebelosos y movimientos extrapiramidales²⁰²⁻²⁰⁴. Los resultados genéticos de nuestros pacientes, son 2 hermanos con la mutación descrita en homocigosis Q188R (p.[Gly188Arg]), que afecta al 80% de los afectados de la población europea. Otros 2 hermanos con mutación en homocigosis K285N (p.[Lys285Asn]), mutación asociada a pobre pronóstico neurológico y cognitivo. Otros 2 hermanos con presencia en homocigosis la delección g.1389-3280 del, y un paciente con mutación en homocigosis L195P (p.[Leu195Pro]), cuyos padres son portadores de este alelo, y además el padre es heterocigoto para el alelo Duarte 1 (variante Los Ángeles), cuyo alelo contiene 2 cambios, a mutación N314D (p.[Asn314Asp]) y el polimorfismo L218L (p.[Leu218Leu]), que no causan enfermedad, aunque se ha observado que aumenta la actividad de la enzima GALT^{201,205,206}. Todos los pacientes están diagnosticados previamente a la implantación del cribado neonatal ampliado en 2009, no habiéndose diagnosticado ninguno más con él por el momento. Solo uno de nuestros pacientes muestra afectación cognitiva.

Con respecto al siguiente grupo en frecuencia del trastorno de glúcidos, las glucogenosis, son un grupo de enfermedades hereditarias con una característica bioquímica común: una alteración del depósito de glucógeno en los tejidos afectados en los que puede estar aumentado o tener una estructura anómala. Se producen cuando existe deficiencia genética de la actividad de alguna de las enzimas que lo degradan o lo sintetizan. De aquí, que los dos tejidos más

DISCUSIÓN: Diagnósticos

afectados sean aquéllos en los que el metabolismo del glucógeno es más importante: el hígado y el músculo. En la mayoría de las glucogenosis las manifestaciones clínicas se consideran, esencialmente, expresión de la dificultad que existe en estos tejidos para movilizar sus depósitos de glucógeno. Así, si el hígado es el afectado, se produce hepatomegalia, alteración en la regulación de la glucemia en el período postabsortivo e hipocrecimiento. Cuando es el músculo, puede aparecer debilidad muscular, fatigabilidad precoz al ejercicio e incluso, en algunos tipos, dolor muscular y contracturas cuando el ejercicio es rápido e intenso. También existen otras glucogenosis cuyas manifestaciones clínicas no están relacionadas con la existencia de un defecto en la degradación fosforolítica del glucógeno, como ocurre en la deficiencia de α -glucosidasa ácida y en la deficiencia de la enzima ramificante. En el primer caso, el glucógeno se acumula en una inusual localización subcelular; y en el segundo posee una estructura anómala. Se clasifican en glucogenosis hepática, muscular y generalizada (afectación muscular, cardíaca y hepática). El glucógeno se almacena en músculo, para su función contráctil y en hígado, para mantener la homeostasis de la glucemia²⁰⁷.

En el periodo 2008-2015, había con diagnóstico de glucogenosis, 3 glucogenosis tipo IX (defecto de fosforilasa b quinasa), una glucogenosis tipo VI (defecto de fosforilasa hepática), una glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe (defecto de glucosidasa ácida), y una glucogenosis tipo Ib (defecto de glucosa 6 fosfato traslocasa). El signo guía en la mayoría fue la hepatomegalia, una glucogenosis tipo IX se diagnosticó en una madre de un paciente afecto, que estaba asintomática, la glucogenosis tipo II, el signo guía fue la cardiomiopatía, y en la glucogenosis tipo VI, la hipoglucemia. La enfermedad de Pompe infantil precoz se diagnosticó en un niño de 9 meses, que ingresó en UCIP por un cuadro de grave insuficiencia respiratoria que precisó ventilación asistida, evidenciándose una severa hipotonía e hipoactividad generalizada con hiporreflexia, miocardiopatía dilatada, hiperckemia y descargas pseudomiótónicas en el EMG, todo ello característico de la enfermedad de Pompe.

DISCUSIÓN: Diagnósticos

En el periodo 2008-2010, solo se habían diagnosticado 2 glucogenosis tipo IX.

Solo comentar, la especial sensibilización con la enfermedad de Pompe, pues tiene posibilidad terapéutica con tratamiento enzimático sustitutivo, y dada la gran disponibilidad y velocidad del laboratorio Genzyme® para realizar la actividad de la glucosidasa acida, en sangre seca de papel de filtro, esta se realiza de forma rutinaria, en cuadros de hiperckemia, miopatías, miocardiopatías, o ante mínima sospecha, pues no queremos dejar de diagnosticar de forma precoz, ningún cuadro con tratamiento eficaz²⁰⁸.

En el periodo 2008-15, solo contamos dentro del trastorno de los glúcidos, una EMH del metabolismo de la fructosa, una intolerancia hereditaria a la fructosa o fructosemia, con estudio genético positivo, gen que codifica la aldolasa B, gen ALDOB (9q31.1) con delección en homocigosis de los exones 2-6. El motivo de consulta fue intolerancia a la fruta desde siempre, con episodios tras su ingesta de hepatopatía, vómitos y distensión abdominal. Este cuadro presenta una HAR, una prevalencia de entre 1-9 cada 100.000²⁰⁹.

11.2.6 Alteración del metabolismo de aminoácidos y péptidos

En el periodo 2008-2010, es la quinta agrupación diagnóstica más frecuente, con 70 diagnósticos, que suponen un 12,84% de los pacientes. Dentro de estos, el grupo más frecuente son las hiperfenilalaninemias, con 35 casos, y por tanto el 50% del grupo, seguido por las alteraciones de los aminoácidos azufrados, que son el 15,71% del grupo, seguido por las alteraciones del aminoácido tirosina, con un 14,29%, siguientes en frecuencia las alteraciones de los aminoácidos ramificados, con un 7,14% del grupo, las alteraciones de los aminoácidos gaba, glicina, serina y prolina, también presentan con 5 casos el 7,14% del grupo, los trastornos del ciclo de la urea, 2,86%, las alteraciones del aminoácido lisina, representa el 1,43% del grupo, y la trimetilaminuria, también el 1,43%.

En el periodo 2008-2015, bajan al sexto lugar, con un total de 132 diagnósticos, que son un 13,04% de los pacientes. De éstos, el grupo más frecuente es de la hiperfenilalaninemia, que supone el 41,67% del grupo, seguido de la alteración del

DISCUSIÓN: Diagnósticos

aminoácido tirosina, 17,42% y las alteraciones de los aminoácidos ramificados, con un 14,39%, las alteraciones de los aminoácidos azufrados, con un 12,12%. Los grupos menos frecuentes son las alteraciones de los aminoácidos gaba, glicina, serina y prolina, que son el 7,58%, la trimetilaminuria, con 3,03%, los trastornos del ciclo de la urea, que representa el 2,27% y las alteraciones del aminoácido lisina, con 1,52%.

Aclarar que aunque a nivel de las clasificaciones internacionales, como la de la SSIEM¹⁵⁶ algunos cuadros se han clasificado como alteración del metabolismo de los aminoácidos ramificados (valina, leucina, isoleucina) o del aminoácido lisina, aunque en dicha clasificación aparecen clasificados como:

- Acidurias orgánicas, como:
 - La acidemia isovalérica: Aciduria orgánica, que es un trastorno del metabolismo del aa ramificado leucina.
 - El déficit 3 metilcrotonil CoA carboxilasa, aciduria orgánica, por trastorno del metabolismo del aa ramificado leucina.
 - El déficit de isobutiril CoA deshidrogenasa, es una aciduria orgánica por alteración del metabolismo del aa ramificado valina.
 - Las acidurias metilmalónicas, son trastornos, en los que se acumula ácido metilmalónico, que proviene del metabolismo de los aa ramificados valina e isoleucina, además de la metionina y treonina.
 - La Aciduria glutárica tipo I es una alteración del metabolismo de los aminoácidos lisina y triptófano, por lo que ha sido clasificado como alteración de los aminoácidos lisina.
- El déficit de biotinidasa, aunque en la clasificación de la SSIEM, viene clasificado como metabolismo de la biotina, se ha clasificado como alteración de aminoácidos ramificados, pues en parte, hay alteración del metabolismo de la leucina.

En cuanto a los trastornos del aminoácido fenilalanina (phe), es un trastorno que se diagnostica por el programa de cribado neonatal. Llama la atención, que a pesar de que es la aminoacidopatía más frecuente, y más conocida, hay una gran

DISCUSIÓN: Diagnósticos

variabilidad en su clasificación y en su manejo entre los centros europeos, incluso de objetivos de niveles de fenilalanina, incluso dentro de los países que tienen una guía nacional para su manejo^{139,210}.

Se define hiperfenilalaninemia a los niveles sanguíneos de phe superiores a 2 mg/dl (120 μ moles/l) de forma persistente. Puede haber hiperfenilalaninemia (HPA) leves o benignas (niveles de phe entre 2-6 mg/dl, o 120-360 μ moles/l), y fenilcetonurias (PKU; OMIM: #261600) (cuando los niveles de phe son superiores a 6 mg/dl o 360 μ moles/l): a su vez, estas pueden ser PKU suaves o leves (niveles de phe entre 6-10 mg/dl o 360-600 μ moles/l), PKU moderadas (phe 10-20 mg/dl o 600-1200 μ moles/l) y PKU severas o clásicas (niveles de phe superiores a 20 mg/dl o 1200 μ moles/l). Dado que su falta de tratamiento, más allá del periodo neonatal, produce discapacidad intelectual, están estandarizada su detección en los programas de cribado neonatal. Se debe, en un 98% de los casos, a un defecto en la enzima que convierte la phe en tirosina (la fenilalanina hidroxilasa (PAH), localizada en el gen 12q22-24.1), y el resto a defectos de la tetrahidrobiopterina (BH4). Presenta HAR. La PKU presenta una prevalencia estimada en Europa de 1 cada 10.000 recién nacidos vivos^{172,211}.

Las hiperfenilalaninemias transitorias del recién nacido, son casos con cifras de phe por encima de 2 mg/dl, sin aumento de tirosina, debidas a inmadurez hepática transitoria, prematuridad, toma de fármacos como el trimetoprim y a patología renal. Si se asocia elevación de tirosina, hay que descartar, prematuridad, elevada ingesta proteica, tirosinemia, galactosemia, y afectación hepática de diferente etiología.

La hiperfenilalaninemia es asintomática, y no precisa tratamiento. La PKU, según niveles de phe, produce, retraso mental moderado-severo, evidenciable a partir de los 6 meses, a partir 20 mg/dl, lesiones cutáneas tipo eczema, y olor corporal a ratones, pudiendo asociar trastorno psiquiátrico y convulsiones.

Importante identificar el síndrome de hiperfenilalaninemia materna, para evitar su recurrencia en embarazos sucesivos. Se caracteriza por retraso del crecimiento

DISCUSIÓN: Diagnósticos

intrauterino, microcefalia, discapacidad intelectual y múltiples malformaciones, principalmente cardíacas. Teniendo en cuenta que la detección precoz neonatal para la fenilcetonuria se inicia en España en 1973, y se aplica masivamente a partir de los años 80-85²¹², existen todavía mujeres nacidas en España en edad fértil que desconocen padecer la enfermedad y puede darse con más frecuencia en inmigrantes. El diagnóstico es sencillo, se establece determinado los niveles de phe plasmática materna. Estas embarazadas, presentan niveles sanguíneos de phe de 3 mg/dl o más, ya que el feto, sin ser PKU, dobla en su sangre los niveles maternos de phe, y no tiene actividad PAH hasta las 26-28 semanas de gestación, pudiendo producir en el feto retraso mental, microcefalia y anomalías cardíacas y renales, lo que hace importante el diagnóstico precoz de esta situación y realización de dieta a la gestante, al menos 3 meses antes de quedarse embarazada, con controles analíticos durante la gestación semanales²¹³.

Para realizar el diagnóstico, se propone realizar las siguientes pruebas: sangre en papel para Phe, Tyr y actividad DHPR, hemograma y bioquímica con transaminasas y PCR, plasma para aminoácidos, orina para ácidos orgánicos y pterinas, urocultivo, sangre total para determinación del genotipo, sangre en papel de los padres y hermanos para descartar hiperfenilalaninemias no detectadas previamente. Sólo en caso de sospecha de deficiencia de síntesis o reciclaje del cofactor se tomarían muestras de plasma para pterinas y LCR para pterinas y neurotransmisores dopa y serotoninérgicos¹⁷².

Todo paciente con niveles superiores a 6 mg/dl, debe realizar una dieta con limitación de proteínas naturales (exclusión de phe), suplementada con aminoácidos esenciales (sin phe) y enriquecidos con tirosina. Aunque hay pacientes que pueden ser tratados exclusivamente con BH4. Realizando controles periódicos de phe en sangre, en menores de 6 meses, semanales, entre 6-24 meses, quincenales, y por encima de 24 meses, mensuales. En mujeres embarazadas con HPA, controles semanales. Los controles clínicos, mensuales durante el primer año, trimestrales durante el 2 año, cuatrimestrales hasta los 5 años, y posteriormente cada 4-6 meses, según evolución, con la valoración

DISCUSIÓN: Diagnósticos

psicométrica correspondiente a los 18 meses, 3, 6, 9, 12 y 15 años¹⁷². Durante los 10 primeros años de vida, el objetivo es estar en cifras de phe entre 40-240 $\mu\text{mol/l}$, pudiendo relajarse un poco tras esa edad, sin haber un claro acuerdo de cuales serían los límites a mantener la Phe en sangre, entre las diferentes guías. De todas formas debido a las complicaciones neurológicas tardías de estos pacientes, deberían ser seguidos de por vida^{214,215}. Además del tratamiento dietético, está la posibilidad de ofrecer tratamiento con tetrahidrobiopterina o dihidrocloruro de sapropterina (BH4), pues algunos pacientes con PKU moderadas y leves, pueden ser respondedores, e incluso liberalizar la dieta, sin que haya un claro factor que indique quien va a ser responder, ni siquiera el genotipo tomado de forma aislada, una opción es realizar el test de sobrecarga de phe y BH4, pero tampoco aunque éste fuera positivo, predice la respuesta a largo plazo que iban a tener los niveles de phe de los pacientes, ahora que está comercializada, el dihidrocloruro de sapropterina, una forma de la tetrahidrobiopterina, bajo el nombre de kuvan®, de los laboratorios Merck-Serono, se ofrece un ensayo terapéutico a los pacientes, y según respuesta, se continua o no, y se liberaliza dieta en función de la respuesta²¹⁶, este tratamiento puede reducir los niveles de plasmáticos de phe en hasta un 30% en el 20-30% de los pacientes PKU que se tratan (habitualmente PKU moderadas, suaves)²¹⁷.

Tampoco no hay una clara uniformidad a nivel europeo, ni siquiera entre centros de un mismo país, de con que cifra de Phe se debe comenzar tratamiento dietético, ni siquiera en la subclasificación de la PKU^{218,219}.

En el periodo 2008-2015, de los 55 pacientes recogidos como hiperfenilalaninemia (5,43% de pacientes), 22, serían PKU moderadas (40% de los trastornos de la Phe y 2,17% de pacientes), 15 PKU clásicas (27,27% de los trastornos de la Phe, y un 1,48% de pacientes), 7 HPA benignas (12,73% de los trastornos de la phe, y 0,69% de pacientes), 6 PKU suaves (10,91% de los trastornos de la phe, y 0,59% de pacientes), 2 fueron etiquetadas como PKU transitorias (3,63% de los trastornos de la phe y 0,20% de pacientes), 3 estaban en estudio (5,45% de los trastornos del aminoácido phe, y 0,30% de pacientes) y destacar que 43,

DISCUSIÓN: Diagnósticos

procedían del programa de cribado neonatal (78,18% de los trastornos del aminoácido phe, y 4,25% de pacientes). En el periodo 2008-2010, se contaba con 35 casos de hiperfenilalaninemia (6,42% de pacientes), siendo 17 PKU moderadas (48,57% de las HFA y 3,12% de pacientes), 17 PKU severas (48,57% de las HFA, y 3,12% de pacientes) y 1 PKU transitoria (2,86% de las hiperfenilalaninemias y 0,18% de pacientes), de estos, 30 provenían del programa de cribado neonatal (85,71% de hiperfenilalaninemias, y 5,50% de pacientes). En nuestros pacientes, se han encontrado 30 mutaciones diferentes, siendo un poco más frecuente la mutación IVS10nt-11 g>a, como ocurre en el resto de España, y L48S, seguidas por R261Q y A403V, estos datos están en concordancia con los datos de correlación genotipo-fenotipo publicados por Desviat et al, que habla que en la población española hay una mayor incidencia de mutaciones con un bajo grado de severidad, y hay mayor prevalencia de HPA y PKU moderadas que los fenotipos severos en comparación con el norte de Europa²²⁰.

En cuanto al siguiente subgrupo en frecuencia de este grupo de las alteraciones de los aminoácidos y péptidos, es el trastorno de aminoácido tirosina (Tyr), en el periodo 2008-2010, son 10 pacientes, un 14,29% del grupo del trastorno de los aminoácidos, y un 1,83% pacientes. El 90% son tirosinemias transitorias del recién nacido y el 10% Tirosinemia tipo Ia o hepatorenal. El 100%, provienen del programa de cribado neonatal

En el periodo 2008-2015, el trastorno del aminoácido Tyr, son 23 pacientes, un 17,42% del grupo de trastornos de los aminoácidos y un 2,27% de los pacientes de este periodo. El 86,96% (20 casos), son tirosinemias transitorias del recién nacido, 8,70% (2 casos) tirosinemias tipo Ia o hepatorenal, y un caso (4,35%) está en estudio. El 91,30% provienen del programa de cribado neonatal.

La Tyr es una aa semiesencial, que proviene de la hidrólisis de las proteínas de la dieta y de la hidroxilación de la phe. A su vez se emplea en la síntesis proteica, la síntesis de neurotransmisores y melanina, o se degradada a acetoacetato y fumarato en el citoplasma de los hepatocitos.

DISCUSIÓN: Diagnósticos

La tirosinemia transitoria del recién nacido, se debe a la inmadurez de la enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (4HPPD), de una relativa deficiencia de vitamina C y de la elevada ingesta proteica.

La tirosinemia tipo I o hepatorenal (omim#276700)²²¹, es un cuadro con HAR, con una incidencia mundial, no superior a 1 por 100.000 recién nacidos vivos, por alteración de la última enzima en la vía de degradación de la Tyr, la fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH) (15q23-25), ocasionando clínica variable, con fallo hepático, cirrosis, hepatocarcinoma, síndrome de Fanconi, y neuropatía periférica (crisis dolorosas intermitentes), con datos bioquímicos de hipertirosinemia, hipermetioninemia, tirosiluria, y elevación en plasma y orina del metabolito característico (succinilacetona). Parece que el metabolito responsable del daño hepático y renal es el fumarilacetoacetato.

Las situaciones más frecuentes de hipertirosinemia, son las hepatopatías y la tirosinemia transitoria del recién nacido. Se debe plantear su diagnóstico diferencial en situaciones de fracaso hepático (aunque el fracaso hepático de cualquier etiología, también provoca hipertirosinemia), que asocie fallo tubular renal, aunque esta situación se da también en la galactosemia, enfermedad de Wilson, glucogenosis tipo I, intolerancia hereditaria a la fructosa y algunas acidosis lácticas. Su tratamiento es una dieta baja en aminoácidos con el objetivo de mantener la Phe entre 30-70 $\mu\text{mol/l}$ y la Tyr entre 200-400 $\mu\text{mol/l}$, asegurando un aporte adecuado de resto nutrientes y calorías, y existe el tratamiento farmacológico con NTBC (2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1-3-ciclo-hexanediona) (nitisinone®), es una tricetona con actividad herbicida capaz de inhibir la actividad del enzima 4-HPPD y en consecuencia prevenir la degradación de la tirosina y la formación de metabolitos tóxicos, y si esto fracasa, trasplante hepático. Precisan controles clínicos y analíticos (bioquímica, coagulación, transaminasas, alfa-fetoproteína, bilirrubina, aminoácidos, succinilacetona, función renal y ácidos orgánicos en orina) cada 3 meses, y ecográficos cada 6 meses, además de controles oftalmológicos por el NTBC²²²⁻²²⁴.

DISCUSIÓN: Diagnósticos

Nuestros 2 pacientes están en tratamiento con NTBC, y solo disponemos de estudio molecular de uno de ellos, (mutación del exón 7 .c554-1 G>T en homocigosis), que es una de las más frecuentes²²⁴, que fue diagnosticado en el programa del cribado neonatal, mientras que el otro, fue diagnóstico en el estudio de una hepatomegalia.

La mayor parte de pacientes, son diagnosticados de tirosinemia transitoria del recién nacido, tras detectarse cifras elevadas de Tyr el cribado neonatal, a dichos pacientes se les inicia tratamiento con vitamina C, mientras se confirma el diagnóstico.

El grupo de alteraciones de los aminoácidos ramificados (entre los que se encuentran valina, leucina, isoleucina): en el periodo 2008-2015, supone el tercer grupo en frecuencia dentro del trastorno de los aminoácidos, con 19 casos (14,39% de este grupo) y un 1,88% de los pacientes. El 42,11% son déficit de 3 metilcrotonil CoA carboxilasa, el 15,79% déficit de isobutiril CoA deshidrogenasa, 10,53% AMM por déficit metilmalonil CoA mutasa, 10,53% déficit de biotinidasa, un 5,26% acidemia isovalérica, otro 5,26% jarabe de arce clásico y otro 5,26% AMM defecto del metabolismo de la vitamina B12 CblA, B. 7 provienen del programa de cribado neonatal (36,84%), y otro 36,84%, todavía están en estudio. En el periodo 2008-2010, había 5 pacientes 7,14% de este grupo y 0,92% de los pacientes.

Del trastorno del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, pueden producirse, según el defecto enzimático, diferentes cuadros, todos con HAR, como la enfermedad de jarabe de arce, las acidurias isovalérica, propiónica o metilmalónica, y cuadros todavía menos frecuentes, como el déficit de isobutiril CoA deshidrogenasa o deficiencia de 2 metilbutiril CoA deshidrogenasa. Hay cuadros clínicos desde asintomáticos hasta amenazantes de la vida²²⁵.

Las Acidemias metilmalónica (AMM), propiónica (AP) y isovalérica (AIV), son trastornos del metabolismo de los aminoácidos ramificados, con HAR, que dan lugar a un aumento de ácidos orgánicos en fluidos orgánicos. En cuanto a su

DISCUSIÓN: Diagnósticos

prevalencia, la AMM no superior a 1 por 50.000 recién nacidos vivos, y la AP y la AIV, no superiores a 1 cada 100.000 recién nacidos vivos. Pueden debutar como un cuadro de encefalopatía aguda neonatal, con movimientos involuntarios que se pueden confundir con crisis epilépticas, y EEG en salva supresión. Como forma aguda intermitente, con cuadros de afectación neurológica o hepática, favorecidos por estrés, infecciones o sobreingesta proteica, y suelen presentar aversión por proteínas; y como forma crónica progresiva. Ante su sospecha, tras recogida de muestras para analíticas adecuadas (ácidos orgánicos y acilcarnitinas en plasma, y ácidos orgánicos en orina), confirmándose con estudios enzimáticos y moleculares. El tratamiento consiste en realizar restricción proteica, aporte adecuado de glucosa, tratamiento de soporte, y se pueden administrar vitaminas (biotina y cobalamina), y a pesar de las innovaciones terapéuticas actual, hay un invariable deterioro neurocognitivo en la AMM y AP²²⁶, y desde la implantación de los programas de cribado neonatal ampliado, se aprecia que la AI tiene una incidencia real mayor, comparada con los casos que se diagnostican por clínica, manteniéndose igual en la AP y AMM²²⁷.

La enfermedad de jarabe de arce (MSUD: Maple Syruud Urine Disease), se caracteriza por la elevación de valina, leucina e isoleucina en todos los fluidos corporales, producida por una deficiencia del complejo multienzimático BCKD (Branched Chain Ketoacid Dehydrogenase), de HAR, y una incidencia de 1 cada 185.000 recién nacidos vivos, aunque puede haber grupos étnicos con mayor incidencia. Presenta heterogeneidad génica, y por tanto variabilidad clínica y analítica. Puede presentarse como intoxicación neonatal, tras intervalo libre de síntomas, la forma intermedia, ocurre entre los 6 meses y los 6-7 años, con clínica neurológica progresiva, con retraso psicomotor, convulsiones y ataxia. La forma intermitente, tras un desarrollo normal, se puede presentar en situación de estrés metabólico, un cuadro de encefalopatía aguda, que puede ser mortal. También existen la forma sensible a la tiamina y la forma deficiencia E3 (dihidrolipoil deshidrogenasa), con deterioro neurológico progresivo desde época neonatal. Su tratamiento consiste en una dieta exenta de aa ramificados, y en episodios de

DISCUSIÓN: Diagnósticos

descompensación establecer medidas para inducir el anabolismo proteico y según las cifras de aa realizar medidas de depuración²²⁸.

En estos cuadros, las formas clásicas se refieren a los cuadros clínicos conocidos por todos, pero con el cribado neonatal ampliado, estamos conociendo otro espectro de estos cuadros, que se pasaban clínicamente inadvertidos.

El grupo de los trastornos de los aminoácidos azufrados (cisteína y metionina), contabilizan en el periodo 2008-2015, 16 casos (el 12,12% de los trastornos de los aa, y el 1,58% de los pacientes). 6 casos eran debidos a deficiencia de cistationina beta sintasa (CBS) no sensible a vitamina B6 (37,50% del grupo y 0,59% de pacientes), 4 son debidas al déficit de MAT I/III (25% del grupo y 0,40% de pacientes), 2 casos por deficiencia de CBS sensible a B6 (12,50% de este grupo y 0,20% de pacientes), otros 2 casos por déficit MTHFR (12,50% de este grupo y 0,20% de pacientes), un caso por déficit sistema metionina sintasa CblE, G (6,75% del grupo, y 0,10% de pacientes) y un último caso por alteración del metabolismo de la vitamina B12 (6,75% de este grupo y 0,10% de pacientes). 12 de éstos, cursaban con homocistinuria (75%), 4 fueron diagnósticos provenientes del programa de cribado neonatal (25%) y 3 (18,75%) todavía estaban en estudio.

Se conoce con el nombre de homocistinuria, al conjunto de errores congénitos del metabolismo de la homocisteína (hcy), que se caracterizan por presentar elevadas concentraciones de homocisteína en los tejidos. La hcy es un aa azufrado no esencial proveniente de la metionina, y que está en la encrucijada de dos vías metabólicas, la vía de la transulfuración (mediante la enzima CBS y el cofactor piridoxal fosfato, se transforma hcy en cistationina, ésta es precursor del antioxidante glutatión y el neurotransmisor taurina, y se degrada como cisteína), y la vía de la remetilación (que transforma la hcy en metionina por 2 medios, mediante la enzima metionina sintasa (MS), usando como sustrato el MTHF, activado por Metionina Sintasa reductasa, y como cofactor la metil-cobalamina. Es fundamenta la acción de la enzima MTHFR, que reduce el 5.10 MTHF, en 5 MTHF necesario; La otra vía de remetilación de hcy en metionina, es a nivel hepático y renal, por la enzima betaína-homocisteína metil transferasa, y es necesario el

DISCUSIÓN: Diagnósticos

cofactor betaína). El cuadro se produce por deficiencias de los enzimas CBS, MTHFR, sistema MS (Cbl G) y MSR (Cbl E) y las variantes Cbl C, D y F. La homocistinuria clásica es causada por déficit de CBS, con una incidencia aproximada de 1 cada 200.000 o 300.000 recién nacidos vivos, aunque su cribado en programas de cribado neonatal y su despistaje sistemático ante sintomatología compatible, parece mostrar que estos trastornos de los aminoácidos azufrados son más frecuentes de lo pensado, pudiendo ser la segunda aminoacidopatía en frecuencia, tras la PKU²²⁹. En la península Ibérica, la mutación más prevalente es la T191M, sin respuesta a piridoxina. Como clínica, el 50% presentan retraso mental, presentan afectación ocular (luxación superior del cristalino), ósea (osteoporosis, talla alta), del SNC (retraso mental, trastornos de conducta) y vascular (arterioesclerosis prematura, y complicaciones de trombosis en cualquier vaso del cuerpo). Su diagnóstico es por la elevación de hcy en fluidos corporales, la caracterización del defecto enzimático en fibroblastos y su estudio molecular. Su tratamiento se basa en estimular la actividad enzimática residual, mediante la administración de piridoxina, dieta con restricción de metionina y suplementada con cisteína. Y favorecer la remetilación con la administración de betaína. Se recomiendan controles clínicos y analíticos cada 3-4 meses según la edad, con controles periódicos oftalmológicos, cardiológicos y neurológicos.

La homocistinuria por déficit MTHFR, presenta HAR, (1p36.3), la afectación clínica es variable según la actividad enzimática residual, suele predominar la afectación neurológica. Elevación de hcy en plasma y orina, y met reducida o descendida, folato puede estar bajo. Se diagnostica por actividad enzimática en fibroblastos y estudio molecular. El tratamiento es la administración de betaína, ácido fólico, vitamina B12 y piridoxina. Las homocistinuria por déficit MS y MSR (cblG/E), también presentan HAR, suelen presentar un rápido deterioro neurológico. Presentan elevación hcy, y niveles bajos de met. No aciduria metilmalónica, y puede haber anemia megaloblástica. Se diagnostica por actividad enzimática en fibroblastos, y su tratamiento es la administración de vitamina B12 intramuscular²³⁰.

DISCUSIÓN: Diagnósticos

En nuestros pacientes, la vía más frecuente alterada es la vía de la transulfuración, (8 pacientes), con defectos de la CBS, de los estudios moleculares disponibles, la mutación más frecuente, es la más habitual en España, la T191M. Contábamos con 2 homocigotos T191M, un homocigoto D444N, 3 dobles heterocigotos T191M/I278S, T191M/A288P y D444N/T460M, y un paciente con una mutación T353M, al que no se le encontró la otra mutación. De la vía de remetilación, la alteración MS (CbIE) presentaba en homocigosis la mutación S454L, y de los casos de déficit MATI/II, uno era heterocigoto para la mutación R268H.

Dado las ventajas que presenta un tratamiento precoz de estos cuadros, hay recomendación de incluirse en los programas de cribado neonatal ampliado²³¹, como se viene haciendo en Aragón, desde su implantación el 1 de septiembre de 2009¹⁰².

Los trastornos de los aminoácidos gaba, glicina, serina y prolina, en el periodo 2008-2015, solo recoge a 10 pacientes, un 7,58% de los trastornos de los aminoácidos y un 0,99% de los pacientes. 3 pacientes (30% de los trastornos de los aminoácidos gaba, glicina, serina y prolina; y 0,30% de los pacientes) con deficiencia de hidroxiprolina oxidasa, 2 pacientes (20% de este grupo y 0,20% de pacientes) con hiperglicinemia transitoria neonatal, otros 2 pacientes (20% del grupo y 0,20% de pacientes) con hiperglicinemia no cetósica, un paciente (10% del grupo y 0,10% pacientes) con iminoglicinuria. 2 pacientes portadores, y había 2 en estudio. De estos, 4 provenían del programa de cribado neonatal (25% de este grupo de pacientes).

El siguiente subgrupo del grupo de los trastornos de los aminoácidos y péptidos es con 4 casos la trimetilaminuria, 3,03% de los trastornos de los aminoácidos, y 0,30% de pacientes. Presentando en el gen FMO3 las mutaciones p.Glu158Lys/p.Glu308Gly (2 de los pacientes), G193E/W388L (los otros 2 pacientes).

En cuanto a los trastornos del ciclo de la urea, en la base de datos del periodo 2008-2015, hay 3 pacientes registrados con hiperamonemia, que son el 2,27% de

DISCUSIÓN: Diagnósticos

los trastornos de los aminoácidos: 2 defectos de OTC (66,67% de este grupo y 0,20% pacientes), uno con mutación A208T, y en el otro no se encontró más que un polimorfismo en el exón 2, y un HHH (33,33% de este grupo y 0,10% pacientes). El ciclo de la urea, es la vía metabólica que se encarga de metabolizar el amonio (NH₃), procedente del metabolismo de los aminoácidos y otros productos nitrogenados, esta ruta consta de seis enzimas, tres a nivel mitocondrial (la N-acetil glutamato sintetasa (NAGS), la carbamilfosfato sintetasa (CPS) y la ornitina transcarbamilasa (OTC)) y tres a nivel citoplasmático (la argininsuccinato sintetasa (AR), la argininsuccinato liasa (AL) y arginasa, responsables de citrulinemia, aciduria arginosuccínica y argininemia). El trastorno de estas enzimas produce hiperamonemia, y se heredan todos de forma HAR, salvo el defecto de ornitina transcarbamilasa (OTC), con herencia ligada al cromosoma X. El cuadro clínico se produce por una hiperamonemia superior a 150 mmol/l (en neonatos) o 80 mmol/l en edades posteriores, que desencadena un cuadro de encefalopatía aguda, típicamente en periodo neonatal tras un periodo libre de síntomas (40-60% de los casos). También puede haber presentación tardía en niños y lactantes, malos comedores, con hipertransaminasemia, y episodios de encefalopatía intermitentes, favorecidos por procesos catabólicos, pero también se puede presentar con clínica psiquiátrica, o neurológica. Presenta una incidencia variable, pero en nuestro país la forma más frecuente es el defecto de OTC. El diagnóstico bioquímico será por cifras de amonio, patrón de aminoácidos, acilcarnitinas, y estudio de ácidos orgánicos y orótico en orina. Precizando confirmación genética. El tratamiento del episodio agudo consiste en restricción proteica, con administración de glucosa a dosis altas, arginina, carnitina y quelantes de amonio (benzoato sódico, fenilbutirato sódico) y N-carbamil glutamato (carbaglu®), e incluso depuración extracorpórea. El tratamiento crónico, consiste en la restricción proteica y suplementos de arginina^{232,233}. Es importante tener estos trastornos en mente, porque la descompensación aguda es potencialmente mortal, si no se ponen los medios adecuados, y tiene tratamiento, además no es raro que se puedan presentar como cuadros neurológicos, psiquiátricos o cuadros

DISCUSIÓN: Diagnósticos

episódicos²³⁴. Es fundamental un diagnóstico y tratamiento lo más tempranos posibles para optimizar el pronóstico^{235,236}.

Del aminoácido lisina, solo 2 pacientes registrados, el 1,52% de este grupo, una aciduria glutárica (0,10% pacientes) y una intolerancia a proteínas lisinuria (0,10% pacientes), con delección en homocigosis en el gen SLC7A7.

11.2.7 Otros diagnósticos

Este grupo constituye en cajón de sastre, donde se incluyen muchos procesos, que aunque son enfermedades genéticas, y raras, no son en sí, EMH. Ocupa el octavo lugar de las agrupaciones diagnósticas en el periodo 2008-2015, con 56 pacientes, un 5,56%. 11 son cromosomopatías (19,64% de este grupo y 1,09 pacientes), entre los que hay un síndrome de Down, un síndrome de Turner, 6 casos con array-cgh patológico, una asociación CHARGE y un paciente con Rubinstein Taybi.

9 pacientes, 16,07% de este grupo y un 0,89% de pacientes están afectados de colagenopatías: 5 pacientes (55,56% de colagenopatías y 0,49% de pacientes) afectados de Ehlers Danlos, 2 pacientes (22,22% de colagenopatías y 0,20% de pacientes) afectados de síndrome de Marfan, 1 paciente (11,11% de las colagenopatías y 0,10% pacientes) con el síndrome de Shprinzen Golderg y 1 paciente con una colagenopatía no filiada (11,11% de las colagenopatías y 0,10% pacientes).

9 pacientes, 16,07% de este grupo y un 0,89% de pacientes, son pacientes afectados de enfermedad neuromuscular, en tratamiento corticoideo, pues es en la consulta de metabolismo donde se les administra y controla este tratamiento. Uno de los casos es una enfermedad neuromuscular sin filiar todavía y 8 casos de DMD, 7 con estudio genético (duplicación exones 68 al 76, inserción de único nucleótido en el exón 25, pequeña delección en el exón 7 de 531 a 649, delección exones 12 al 30, mutación puntual c.9586C>T (p.Arg3190*), duplicación de 45 al 50 y 52 al 77, y duplicación del 45 a 49. El último paciente tiene biopsia muscular compatible, MLPA gen distrofina negativo, y pendiente de la secuenciación del gen.

DISCUSIÓN: Diagnósticos

De estos pacientes, llevan corticoides todos, menos uno cuyos padres lo han rechazado, y solo uno de ellos sería candidato al tratamiento con ataluren, el paciente de la mutación puntual.

8 pacientes, el 14,29% de este grupo y un 0,79% de pacientes, están afectados de sobrecrecimientos; 5 hemihipertrofias aisladas (62,50% de los hipercrecimientos y 0,49% de pacientes), 2 síndromes de Beckwith Wiedeman con estudio genético positivo (25% de hipercrecimientos y 2,20% de pacientes), un paciente en estudio (12,50% de los hipercrecimientos y 0,10% pacientes). Estos pacientes, por el riesgo incrementado de tumores, precisan realizar controles de ecografía abdominal periódica, y determinaciones de beta HCG y alfa-fetoproteína²³⁷.

3 pacientes (5,36% de este grupo y 0,30% pacientes), con albinismo oculocutáneo.

3 pacientes (5,36% de este grupo y 0,30% pacientes) con la enfermedad de Fong o síndrome onicopatelar.

3 pacientes (5,36% de este grupo y 0,30% pacientes) con acondroplasia

1 paciente (1,79% de este grupo y 0,10% de paciente) con hipocondroplasia, otro con síndrome de Joubert, otro con distrofia torácica asfijante, otro con mastocitosis cutánea, un déficit de alfa 1 antitripsina, 2 casos control de dieta cetógena, y 2 casos de enfermedad de Caffey.

11.2.8 Alteraciones del metabolismo de ácidos grasos y cetonas

En el periodo 2008-2015, este grupo lo componen 28 pacientes (2,77% de los pacientes), 26 de ellos (92,85% y 2,57% de los pacientes, son trastornos de la beta oxidación) y 2 pacientes (7,14% de este grupo y 0,20% de los pacientes), son defectos de cetólisis, pendientes de completar estudio.

Los defectos de la beta oxidación, son 11 MCAD (42,31% de los trastornos beta oxidación y 1,09% pacientes), 6 SCAD (23,08% de trastornos beta oxidación y 0,59% pacientes), 3 VLCAD (11,54% de trastornos beta oxidación, y 0,30% pacientes), 1 LCHAD (3,85% de la beta oxidación y 0,10% pacientes), 1 CPT1 (3,85% de la beta oxidación y 0,10% pacientes), 1 defecto proteína trifuncional

DISCUSIÓN: Diagnósticos

mitocondrial (3,85% de la beta oxidación y 0,10% pacientes), 1 deficiencia de múltiple acil CoA deshidrogenasa (3,85% de la beta oxidación y 0,10% pacientes). Y 2 son portadores de MCAD (7,69% de la beta oxidación y 0,20% pacientes).

De estos 10 provienen de cribado neonatal (38,36% de la beta oxidación), y un caso presentó miositis de repetición (un LCHAD, 3,85% de la beta oxidación).

La beta oxidación mitocondrial es la vía metabólica para la provisión de energía para el organismo, principalmente en los periodos de ayuno y de estrés metabólico. Hay al menos 25 defectos enzimáticos descritos afectando a esta vía. Los trastornos de la beta oxidación de los ácidos grasos presentan una gran variedad de fenotipos clínicos afectando al corazón, musculo esquelético e hígado, algunos pacientes muestran un cuadro multisistémico completo, mientras otros permanecen asintomáticos, y solo presentan hipoglucemia hipocetógena durante procesos intercurrentes o rabiomiolisis durante esfuerzos intensos. Sus opciones terapéuticas son evitar ayuno, administrar carnitina, riboflavina o coenzima q10. Estos trastornos tienen una alta incidencia en la península ibérica, 1 por 7914, la más alta de Europa, siendo la más frecuente el MCAD¹⁴¹, como también se aprecia en nuestra serie. Como ya hemos comentado antes, de estos pacientes, 5 eran de etnia gitana, con la mutación en homocigosis prevalente en estos (c.985A>G).

11.2.9 Enfermedades lisosomales

En el periodo 2008-2015, hay registradas 23 enfermedades lisosomales, 2,27% pacientes. Están se dividen en 15 lipidosis (son el 65,22% de enfermedades lisosomales y 1,48% de los pacientes). 7 mucopolisacaridosis (representan el 30,43% de las lisosomales y el 0,69% de los pacientes) y un caso de mucolipidosis (4,35% de las lisosomales y un 0,10% de los pacientes).

Las lipidosis son 4 enfermedades de Gaucher (26,67% de las lipidosis y 0,40% pacientes), 3 leucodistrofias metacromáticas (20% de las lipidosis y 0,30% pacientes), 2 enfermedades de Tay Sachs o GM2 (13,33% de las lipidosis y 0,20% pacientes), 2 enfermedades por depósito de ésteres de colesterol (13,33%

DISCUSIÓN: Diagnósticos

de las lipidosis y 0,20% pacientes), y un caso, y por tanto, 6,67% de las lipidosis y 0,10% de pacientes cada una: GM1, enfermedad de Fabry, enfermedad de Krabbe, y Niemann Pick tipo B.

De las 7 mucopolisacaridosis, 3 son MPS tipo III o San Filipo (42,86% de MPS y 0,30% pacientes), 2 son MPS tipo I o Hurler (28,57% de MPS y 0,20% pacientes) y 2 son MPS tipo II o enfermedad Hunter (28,57% de MPS y 0,20% de pacientes)

La mucopolisacaridosis es la tipo II o I cell (0,10% pacientes).

Las enfermedades lisosomales son un grupo de desórdenes que comprenden al menos 60 enfermedades, causadas por el defecto de una proteína lisosomal. La más frecuente, como en nuestra serie, es la enfermedad de Gaucher, seguida de la enfermedad de Fabry, presentan HAR, a excepción de la MPS tipo II o enfermedad de Hunter, ligada al X recesiva, la enfermedad de Danon, ligada al cromosoma X dominante, y a enfermedad de Fabry, que no se pueden decir ligada al X, pues afecta también a mujeres. Este defecto enzimático a nivel lisosomal, produce acumulo de sustancias, según que sustancia se acumule se clasifican en mucopolisacaridosis, lipidosis, glucogenosis y oligosacaridosis. Los rasgos comunes a ellas, son afectación ósea, organomegalias, disfunción del sistema nervioso central y facies y pelo toscos. Suelen presentar baja incidencia, excepto entre algunos grupos étnicos con elevada consanguinidad²³⁸. Algunas tienen tratamiento, la cistinosis con cistina, trasplante de médula ósea en MPS tipo I o Hurler, MPS tipo VI y enfermedad de Wolman, otras tienen tratamiento enzimático sustitutivo, como Gaucher, Fabry, Pompe y MPS tipos I (Hurler), II (Hunter), IVa (Morquio A) y VI (Maroteaux-Lamy)²³⁹. Un estudio sobre papel de filtro anónimo, proveniente del cribado neonatal, realizado en Austria, para detectar enfermedades lisosomales con tratamiento (Pompe, Fabry, Gaucher y Niemann Pick A y B), revela una incidencia mucho mayor de la esperada, y con mutaciones que producen clínica en edad adulta^{240,241}.

11.2.10 Miositis

En el periodo 2008-2015, hay recogidas 17 casos de miositis (1,68% de pacientes), estos casos se valoran en consulta, aunque se muchas de ellas se tratan de miositis en contexto cuadro viral, por constatar el descenso de las CPKs, y en caso de episodios repetición, valorar cuadros que pueden favorecerlos, como trastornos de la beta oxidación, en esfuerzos mantenidos. Y descartar cuadros como glucogenosis (McArdle. En nuestra serie todos los casos fueron miositis postinfecciosas, salvo uno de ellos que estaba afecta de un trastorno de la beta oxidación, LCHAD, que se diagnostico en periodo de lactante por un cuadro de hipoglucemia hipocetósica en contexto de una gastroenteritis, con fallo hepático, que ha presentado múltiples casos de rabdomiolisis, ante episodios de ejercicio, y con un cumplimiento irregular de la dieta.

11.2.11 Trastornos del metabolismo de las vitaminas y cofactores

Este grupo recoge 13 pacientes (1,28% de pacientes), 10 casos (76,92% de los trastornos de vitaminas, y 0,99% de pacientes) son alteraciones del metabolismo de la vitamina B12, y los tres restantes, hay un caso de cada una (cada una 7,69% de este grupo, y 0,10% de pacientes), trastorno de piridoxal fosfato-piridoxina, un trastorno del metabolismo del folato, y trastorno del cofactor del molibdeno.

El paciente afecto de una deficiencia del cofactor de molibdeno, presenta en el gen MOCS1 mutación en homocigosis c.218G>A (p.Arg73Gln). Este paciente presentó un cuadro con encefalopatía epiléptica de inicio neonatal, sultitest en orina dudosamente positivo, amonio y láctico normales, con niveles indetectables de ácido úrico y bajos de cistina en plasma. Dicha mutación está descrita en la bibliografía²⁴². La deficiencia del cofactor del molibdeno del grupo de complementación A, es una EMH con HAR, cuya clínica tras un periodo neonatal normal, suelen debutar en la primera semana de vida con dificultades para la alimentación, crisis epilépticas refractarias al tratamiento, tendencia al opistótonos y reacción de sobresalto exagerada. Presentan atrofia cerebral, con microgiria, aumento de tamaño de los ventrículos laterales y rasgos dismórficos faciales, con fallecimiento precoz. Analíticamente con niveles bajos en sangre de ácido úrico, y

DISCUSIÓN: Diagnósticos

elevados en orina de sulfito. Los pacientes que sobreviven, presentan una severa afectación intelectual²⁴³.

El paciente con una alteración del metabolismo de la vitamina B12, es una AMM, sin alteración de la homocisteína, grupo CblB, presenta una mutación en el gen MMAB en homocigosis R195fs(c.581-582dupGA), con estudio enzimático en fibroblastos de actividad metilmalonil CoA mutasa normal.

El paciente afecto de déficit de piridoxamina 5 fosfato oxidasa (PNPO), presento una encefalopatía epiléptica de inicio neonatal. El gen PNPO presentó 2 variantes alélicas nuevas, no descritas, pero la predicción del efecto funcional, indicaba que podrían ser patógenas.

En ocasiones, las EMH sensibles a vitaminas, se presentan como encefalopatía neonatal con crisis epilépticas farmacorresistentes, como epilepsia sensible a piridoxina por alteraciones en el gen ALDH7A1, elevación de ácido pipercolico en sangre y orina, siendo más específico las elevación de semialdehído alfa aminoalópico en sangre, LCR u orina; la epilepsia sensible a ácido fólico y la epilepsia dependiente de piridoxal fosfato, por mutaciones en el gen PNPO, que se diferencia de la sensible a la piridoxina, en que los pacientes suelen ser prematuros, con hipoglucemia y acidosis láctica, con crisis resistentes a anticonvulsivantes y piridoxina, EEG con brote supresión y que responde a piridoxal fosfato, y carece de marcadores biológicos identificables²⁴⁴. Es de fundamental importancia, tener contemplados estos cuadros en las convulsiones neonatales refractarias a los tratamientos convencionales, y en ausencia de diagnóstico etiológico, tras la recogida adecuada de muestras, iniciar un ensayo terapéutico, con el cóctel de vitaminas (piridoxal fosfato, ácido fólico y biotina)²⁴⁴⁻²⁴⁶, como recoge el protocolo de convulsiones neonatales y de menores de 4 meses del HEMS. Bibliografía más reciente, describe un espectro clínico más amplio en pacientes con mutaciones en el gen PNPO, pacientes con convulsiones neonatales que responden a piridoxal fosfato, pacientes con espasmos infantiles de debut en época de lactante que responden a piridoxal fosfato y pacientes con crisis de debut antes de los 3 meses que responden a piridoxina²⁴⁷.

DISCUSIÓN: Diagnósticos

El trastorno de metabolismo del folato, tiene un defecto congénito de absorción de folato, gen SLC46A1 c.981_982delCT. Presentó un cuadro de pancitopenia severa. Sus padres eran consanguíneos, tenía un hermano anterior fallecido de causa desconocida. Y un primo hermano, fallecido por cuadro similar sospechando un defecto del metabolismo cobalamina)

11.2.12 Enfermedades peroxisomales

En este grupo diagnóstico, el cuadro más diagnosticado es la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD). En el periodo 2008-2015, se contaba con 9 pacientes diagnosticados de enfermedad peroxisomal, 0,79% de pacientes. 8 de ellos (88,89% de las peroxisomales, 0,79% pacientes) era X-ALD, y un caso (11,11% de las peroxisomales, y 0,10% pacientes) un cuadro de condrodisplasia punctata rizomélica tipo I.

Todas las X-ALD cuentan con perfil de AGCML alterados, y estudio genético positivo en el gen ABCD1 (3 pacientes con la mutación Y174C, 2 pacientes con la mutación IUS 1-3C>g, 2 pacientes con la mutación R554H y uno con la mutación R660fsX19). De dichos pacientes 4 han sido exitus, y 3 siguen controles periódicos de neuroimagen, el último paciente se ha perdido el control.

La condrodisplasia punctata rizomélica, presenta fenotipo característico, perfil AGCML normal, con ácido fitánico en plasma elevado, y mutación en el gen PEX IVS9+1G>C / p.His241Leu.

Sobre sus características clínicas, diagnóstico y manejo, ya nos hemos referido en apartados anteriores.

11.2.13 Defectos energéticos

En el periodo 2008-2015, hay recogido 9 pacientes afectados de enfermedad mitocondrial (0,89% de pacientes). Distribuidos de la siguiente manera: 3 defectos de la fosforilación oxidativa (33,33% de enfermedades mitocondriales y 0,9% pacientes), 2 síndromes de Leigh (22,22% de enfermedades mitocondriales y 0,2% de pacientes), 2 síndrome de Pearson (22,22% de mitocondriales y 0,2%

DISCUSIÓN: Diagnósticos

pacientes) y una Aciduria 3 metilglutacónica (11,11% de enfermedades mitocondriales y 0,1% de pacientes).

Las encefalomiopatías mitocondriales constituyen un amplio grupo de enfermedades que presentan en común una alteración en el proceso final del metabolismo oxidativo, la cadena respiratoria, con la consiguiente disminución en la producción de energía en forma de ATP. Aunque existen síndromes clínicos perfectamente definidos, en ocasiones los pacientes presentan una asociación de síntomas y signos, que pueden modificarse a lo largo de su evolución, por lo que el estudio de la enfermedad mitocondrial puede ser complejo. El diagnóstico final de enfermedad mitocondrial debe hacerse en función de los datos clínicos, bioquímicos (incluyendo actividades enzimáticas de la cadena respiratoria en fibroblastos y/o músculo), anatomopatológicos y genéticos. Según esto podremos tener un diagnóstico confirmatorio, probable, posible o descartarlo. Debe sospecharse un defecto de la cadena respiratoria mitocondrial ante cualquier paciente que presente una asociación inexplicable de dos o más síntomas, con un curso clínico rápidamente progresivo, y que afecte tejidos y órganos aparentemente no relacionados. Es importante tener en cuenta que cualquiera que sea la edad de inicio y el síntoma inicial de la enfermedad, la principal característica es el incremento progresivo de tejidos afectados durante el curso de la enfermedad, de forma que el sistema nervioso central se halla casi siempre involucrado en los estadios avanzados de la misma²⁴⁸. La incidencia en conjunto de las enfermedades mitocondriales, se estima en 1 de cada 8.500 individuos²⁴⁹, y tendría una prevalencia de al menos 1 cada 5000²⁵⁰. En la serie española de Castro-Gago et al, reportan una incidencia en la zona de Galicia, en población infantil de patología de la cadena respiratoria de 7,5 por 100.000, siendo en edad pediátrica en su serie, el cuadro mitocondrial más frecuente el síndrome de Leigh²⁵¹.

Entre los resultados de los estudios genéticos realizados, uno de ellos presentó depleción de ADN mitocondrial (mitADN) por mutación doble heterocigota en gen nuclear POLG (H1134R/Y831C).

DISCUSIÓN: Diagnósticos

De los síndromes de Leigh, uno presentó una mutación 14487T>C en el gen mitocondrial de la subunidad ND6 del complejo I, con un porcentaje de heteroplasmia superior al 95%, que producía un defecto en el complejo I de la cadena respiratoria de la biopsia muscular, y en la TAC hiperdensidad bilateral de ganglios basales; y el otro caso presentó mutación en el gen mitocondrial ND5: 13513G>A, en sangre 80% de heteroplasmia, pelo 65-70% y mucosa bucal 80%, esta mutación de la subunidad del complejo I de la cadena respiratoria. Presentó en RM cerebral lesiones hiperintensas bilaterales en tálamos y mesencéfalos, con hiperlactacidemia; ambas mutaciones descritas y asociadas al síndrome de Leigh²⁵².

El síndrome de Leigh o encefalopatía necrotizante subaguda, es un cuadro neurodegenerativo devastador, presenta una gran heterogeneidad clínica y genética, cuyos rasgos característicos, son lesiones bilaterales en los ganglios de la base o en el troncoencéfalo en la RM cerebral y un rápido curso clínico de deterioro motor y cognitivo²⁵³, los estudios en músculo, o en cultivo de fibroblastos, son muy importantes para su diagnóstico bioquímico y genético. Puede estar causado por mutaciones en genes nucleares y mitocondriales, que codifican componentes del sistema de fosforilación oxidativa. También por alteraciones a nivel del complejo de la piruvato deshidrogenasa (PDH) y del metabolismo de la coenzima Q10, pueden conducir al síndrome de Leigh.

Las principales manifestaciones neurológicas pueden ser retraso psicomotor, epilepsia, nistagmo, ptosis, oftalmoparesia, atrofia óptica, ataxia, distonía o problemas respiratorios. Algunos pacientes presentan afectación del sistema nervioso periférico, como polineuropatía o miopatía o alteraciones extraneurológicas, con baja talla, diabetes, hipertricosis, cardiomiopatía, anemia, fallo renal, vómitos o diarrea, en el síndrome Leigh like^{252,254}.

Pueden presentar (no es obligatoria) acidosis láctica, elevación de alanina y del cociente láctico/pirúvico, en sangre, orina y LCR, se puede presentar aminoaciduria generalizada por lesiones de las células tubulares proximales renales. Y reducción de los niveles plasmáticos de citrulina, se ha sugerido que

DISCUSIÓN: Diagnósticos

pueden ser un potencial marcador de la mutación de ADNmit T8993G en el síndrome de Leigh. Pueden tener perfil ácidos orgánicos con elevación de los intermediarios del ácido cítrico (fumarato, succinato, malato y 2 oxiglutarato). Además puede haber elevación de AMM, ácido etil-malónico y 3 metilglutacónico.

Si se sospecha un síndrome de Leigh por datos clínicos, analíticos y de neuroimagen, se recomienda realizar primero estudio ADNmit, si hay signos depleción ADNmit, y no se encuentran mutaciones, estudiar gen nuclear POLG. Tras descartar genes mitocondriales, se pueden estudiar genes nucleares, hay unos 50-60 genes. En alteraciones del complejo I de la cadena respiratoria (NDUFV1, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS4 y NDUFS7), si negativos, valorar NGS de genes nucleares relacionados con patología mitocondrial.

Hay más de 35 genes implicados en el origen del síndrome de Leigh, tanto nucleares como mitocondriales, que afectan a los 5 complejos de la cadena respiratoria²⁵⁵.

Este cuadro puede tener su debut en la adolescencia o en edad adulta y suele responder a mutaciones ADNmit.

No cuenta con tratamiento curativo, y se recomienda iniciar tratamiento con biotina/tiamina, pues la enfermedad de ganglios basales respondedora a tiamina puede ser similar, y añadir coenzima Q10²⁵³, además se propone administrar altas dosis de tiamina, carnitina y coenzima Q10.

Presenta una incidencia de 1 cada 40.000 recién nacidos vivos, y es considerada la enfermedad mitocondrial más frecuente en la infancia, presenta mayores incidencias entre los habitantes del Quebec y las Islas Feroe^{252,255}.

Aunque hay casos descritos en adolescencia y edad adulta, el debut de la clínica, suele ser en los 2 primeros años de vida, siendo casi el debut de la mayoría entre los 3-12 meses de vida²⁵².

Uno de los defectos OXPHOS presenta mutación T3250C en tARN leu (UUR) en ADN mitocondrial.

DISCUSIÓN: Diagnósticos

El cuadro de aciduria 3 metilglutacónica, presentó desde nacimiento hipoactividad y rechazo de tomas, con ácidos orgánicos en orina con aumento de láctico y metabolitos del ciclo de Krebs. Aumento en sangre de láctico y alanina. RM cerebral normal con pico de lactato en espectroscopia. Su estudio genético mostraba en el gen ATPF2 (17p11.2) mutación c.280T>A (p.Trp84Arg): deficiencia del factor 2 de ensamblaje del complejo IV de la cadena respiratoria.

La importancia de la obtención de diagnósticos etiológicos de certeza en estas patologías mitocondriales, a pesar de carecer de tratamiento curativo, es la oferta de un adecuado asesoramiento genético, más con la publicación de la posibilidad de desarrollar en humanos nuevas técnicas para la prevención de su transmisión, como la introducción del ADN nuclear de una mujer con una alteración de su ADNmit a los ovocitos de una donante no afecta²⁵⁶.

11.2.14 Defectos congénitos de glicosilación y otras modificaciones de las proteínas

Los defectos congénitos de la glicosilación de proteínas (CDG), en el periodo 2008-2015, recoge a 8 pacientes (0,79% de pacientes) que se distribuyen de la siguiente manera: 2 casos de CDG tipo Ia (25% de CDGs y 0,20% pacientes), 2 casos de CDG tipo Ix (25% de CDGs y 0,20% de pacientes), 1 caso de CDG tipo Ib (12,50% de CDGs y 0,10% pacientes), y un caso de CDG tipo IId (12,50% de CDGs y 0,10% de pacientes). Hay 2 casos que todavía está en estudio, (25% de CDGs y 0,20 de pacientes), uno de ellos con un cuadro del espectro autista y déficit cognitivo, presenta un perfil de sialotransferrinas tipo I, pero actividad enzimática PMM2 en fibroblastos normal, y genética gen PMM2 negativa, gen ALG6 (tipo Ic) negativo.

Un caso CDG tipo Ia, debuto en periodo neonatal con convulsiones, y asocia retraso mental, la característica atrofia cerebelosa e hipertransaminasemia mantenida. Perfil de sialotransferrinas y actividad enzimática PPM2 compatibles, y mutación en el gen PPM2 doble heterocigota V44A/F207S.

DISCUSIÓN: Diagnósticos

El otro caso CDG tipo Ia, presentó hipoglucemias neonatales, irritabilidad en relación con alimentación y falleció de fracaso hepático. Perfil de sialotransferrinas alterado, actividad enzimática en fibroblastos de fosfomanomutasa disminuida, y su genética doble heterocigoto c.470T>C/c.194A>G en el gen PMM2.

El caso de CDG tipo Ib, debuto en contexto de una GEA, con un cuadro de encefalopatía aguda, con fracaso hepático e hipoglucemia hipocetósica, perfil de sialotransferrinas compatible, actividad fosfomanosa isomerasa muy disminuida, y mutación M51T en homocigosis en el gen MPI, y buena respuesta al tratamiento con manosa.

Uno de los casos es una encefalopatía epiléptica catastrófica con persistente y claro patrón bioquímico de defecto de la N-glicosilación, sin mutación identificada.

El caso tipo IId: con hepatoesplenomegalia, retraso psicomotor, test de CDT y sialotransferrinas alterados y mutación en el gen B4GALT1.

Los CDGs, son una familia de desórdenes en continuo crecimiento desde sus primeras descripciones en los años 80, que comprenden más de 50 entidades²⁵⁷. El diagnóstico se plantea ante afectación multisistémica y neurológica y se orienta con el estudio de sialotransferrinas séricas o test de CDT (transferrina deficiente de carbohidratos), sabiendo que hasta un 25% de los CDG conocidos pueden tenerlas normales, y de dar alteradas, se deben descartar causas secundarias de alteración de su perfil, como galactosemias, o intolerancia hereditaria a la fructosa. Hay 2 posibles patrones de alteración, el tipo I (elevación de di y/o asialotransferrinas) y el tipo II (elevación de di, tri, mono y/o asialotransferrinas. En el tipo I se deben estudiar actividades enzimáticas en leucocitos o fibroblastos de fosfomanomutasa, fosfomanosa isomerasa, y si estas normales, oligosacárido ligado a dolicol (LLO), y si todo normal, considerar defectos en la vía dolicol fosfato. En los tipo II realizar análisis de transferrina de glicanos y apolipoproteína CIII IEF. Cuentan con escasas opciones terapéuticas, salvo el Ib que responde a manosa, SLC35C1-cdg responde a fucosa y PIGM-CGD, puede responder sus crisis epilépticas a butirato^{258,259}.

11.2.15 Alteración del metabolismo de la purinas, pirimidinas y nucleótidos

En el periodo 2008-2015, este grupo recoge únicamente a 2 pacientes (0,20% de pacientes), una deficiencia de HPRT, cuyo motivo de consulta fue la hiperuricemia y un síndrome de Aicardi Goutières.

11.2.16 Enfermedad de Canavan

Un caso, que representa 0,10% de pacientes. Presentaba retraso psicomotor, con dudoso contacto visual, patrón de ácidos orgánicos en orina con elevación importante de N-acetil aspártico, RM cerebral con afectación difusa de sustancia blanca y pico NAA en espectroscopia, y mutación en el gen ASPA, doble heterocigota x838C>T y c.79G>T.

11.3 Estudios complementarios

En el último apartado de la discusión, vamos a hacer una breve referencia a las pruebas de laboratorio y otros estudios complementarios realizados a nuestros pacientes, aunque se han ido comentando a lo largo de la discusión. Hacer énfasis, en el importante avance de los estudios genéticos, en los últimos años. Al final, el estudio genético cierra el proceso de diagnóstico etiológico, y es la herramienta que nos permite ofrecer asesoramiento genético.

En esta parte de la discusión solo vamos a comentar el periodo 2008-2015, pues engloba al anterior.

11.3.1 Determinaciones analíticas

En cuando a las determinaciones analíticas normales, la más habitual es la bioquímica que se realizó en el 34,39% de los pacientes, seguida de la determinación de aminoácidos en plasma, en el 33,60% de los pacientes, el hemograma en el 33%, transaminasas 29,94%, amonio 22,63% y ácidos orgánicos en orina, el 22,13%.

No tener determinación analítica alterada es lo más frecuente, en un 20,55% de los casos. Las determinaciones alteradas más frecuentes son: colesterol 18,97%, glucemia 13,29% y aminoácidos 12,45%. Estos datos no sorprenden, al ser los diagnósticos no enfermedad metabólica, dislipemia, normalidad, hipoglucemia y cribado neonatal alterado (fundamentalmente por las alteraciones phe), los más frecuentes.

11.3.2 Otras pruebas complementarias

El 53,56% no tiene estudios complementarios normales en el periodo 2008-2015. El 11,86% tiene normal un EEG, el 8,60% tiene normal una valoración cardiológica, el 8,20% tiene normal una ecografía cerebral, y el 8,20% una ecografía abdominal.

El 62,35% de los pacientes no tienen ninguna prueba complementaria alterada, el 9,29% tienen un estudio genético alterado y el 4,94% tienen alterada una RM cerebral.

DISCUSIÓN: Estudios complementarios

Los estudios genéticos en los últimos años están adquiriendo importancia de forma continua, permitiendo diagnósticos etiológicos de certeza y cerrar el proceso diagnóstico. Los continuos avances están revolucionando las estrategias diagnósticas y los estudios genéticos se están convirtiendo en la primera herramienta diagnóstica, facilitando el proceso diagnóstico. El penoso proceso de la búsqueda individualizada por genes, con frecuencia muy poco específicos y por su mayor frecuencia según los datos bibliográficos, se simplifica con la secuenciación masiva (NGS). Ante la ausencia de datos orientativos se pueden realizar estudios de exoma completo. Estas técnicas en breve serán de uso más rutinario, y en tiempo y costes mucho menores.

12 Conclusiones

1. La demanda asistencial en la consulta de metabolismo no es elevada en cuando al número de pacientes (1012 pacientes en casi 7 años), a pesar del considerable incremento producido en los últimos años, pero es de gran exigencia debido al peso específico de esta patología, al número elevado de visitas que precisan estos pacientes, a la amplia variedad de patologías que hay que conocer, y los cambios constantes que se producen por los avances científicos.
2. Los motivos de consulta más frecuentes en la consulta de metabolismo del HEMS son: cribado neonatal alterado (22,13%), hiperlipemia (19,27%), hipoglucemia (14,82%), familiar afecto (8,40%) y fenotipo (5,04%).
3. El 39,23% de los pacientes valorados en la consulta de metabolismo del HEMS no padecen una enfermedad metabólica hereditaria. Siendo éste el diagnóstico más frecuente, seguido en frecuencia por los diagnósticos de dislipemia (19,57%), normalidad (14,92%), hipoglucemia cetogénica (11,17%) y cribado neonatal alterado (8,99%).
4. La patología metabólica más frecuente de la consulta de metabolismo del HEMS son las dislipemias.
5. Los estudios complementarios alterados más habituales son los estudios genéticos (9,29%) de pacientes, y la RM cerebral (4,94%).
6. Las determinaciones analíticas alteradas más frecuentes son el colesterol (18,97%), la glucemia (13,29%) y los aminoácidos plasmáticos (12,45%).
7. La mayor parte de enfermedades metabólicas hereditarias son enfermedades raras, y por tanto es difícil adquirir experiencia en su manejo en cada caso, y no son posibles estudios de "evidencias". Las unidades de referencia para estos enfermos quedan justificadas por la necesidad de agrupar estas enfermedades para adquirir pericia en el diagnóstico, tratamiento, prevención y actuar como foco en la traslación del conocimiento basado en la evidencia.
8. Los programas de cribado neonatal son sistemas coordinados integrados, herramientas de prevención secundaria, que conducen a la eliminación o reducción significativa de la morbilidad, mortalidad o discapacidades severas. Son coste-efectivos y un éxito de salud pública.

9. Es de vital importancia la identificación precoz de las enfermedades metabólicas hereditarias con opción de tratamiento, pero también de todas ellas, para el adecuado asesoramiento genético y de opciones de tratamiento preimplantacional y prenatal.
10. La mayoría de las enfermedades metabólicas hereditarias necesitan una atención integral, plural y multidisciplinaria que requieren de la figura de un coordinador experto, integrado en un equipo multidisciplinario con neuropediatras, genetistas y bioquímicos entre otros, para establecer las mejores estrategias de sospecha, diagnóstico, y seguimiento.
11. Las enfermedades metabólicas hereditarias son paradigmas de enfermedades raras, en su mayoría hereditarias, de gran complejidad diagnóstica, muchas de ellas muy graves, crónicas e incapacitantes, y con gran complejidad y coste de las opciones terapéuticas. El adecuado manejo de estas problemáticas precisa de equipos de expertos, en contacto con expertos nacionales e internacionales, que establezcan estrategias en permanente actualización a los continuos avances técnicos, científicos y sociales. En su adecuado manejo es imprescindible un tiempo fuera del trabajo asistencial.
12. La Unidad de Metabolismo del HUMS está atendiendo adecuadamente, adaptándose a los continuos avances técnicos, científicos y sociales, a los niños controlados, basados en el trabajo en Equipo con otros profesionales y en herramientas como la base de datos, los protocolos y las hojas de información.

13 BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

1. Izquierdo Martínez M, Avellaneda Fernández A. Enfermedades raras un enfoque práctico. 1ª Ed. Instituto de investigación de enfermedades raras. Madrid, 2004. <http://iier.isciii.es/er/>
2. Forman J, Taruscio D, Llera VA, Barrera LA, Coté TR, Edfjäll C, et al; International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD). The need for worldwide policy and action plans for rare diseases. *Acta Paediatr.* 2012 Aug;101(8):805-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22519914>
3. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría K, Montejo M, García Jiménez M. Inborn errors of metabolism as rare diseases with a specific global situation. *An Sist Sanit Navar.* 2008;31 Suppl 2:55-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18953372>
4. García-Cazorla A, Pérez-Dueñas B, Pineda M, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. Orientation of mental retardation from neurometabolic diseases. *Rev Neurol.* 2006 Oct 10;43 Suppl 1:S187-192.
5. García-Cazorla A, Wolf NI, Serrano M, Moog U, Pérez-Dueñas B, Póo P, et al. Mental retardation and inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2009 Oct;32(5):597-608. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19685154>
6. Eun SH, Hahn SH. Metabolic evaluation of children with global developmental delay. *Korean J Pediatr.* 2015 Apr;58(4):117-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25932032>
7. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2011 Oct 25;77(17):1629-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956720>
8. Stockler-Ipsiroglu S, van Karnebeek CD. Cerebral creatine deficiencies: a group of treatable intellectual developmental disorders. *Semin Neurol.* 2014 Jul;34(3):350-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25192512>
9. van Karnebeek CD, Jansweijer MC, Leenders AG, Offringa M, Hennekam RC. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic

BIBLIOGRAFÍA

- literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet.* 2005 Jan;13(1):6-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15523501>
10. van Karnebeek CD, Shevell M, Zschocke J, Moeschler JB, Stockler S. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. *Mol Genet Metab.* 2014 Apr;111(4):428-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518794>
 11. van Karnebeek CD, Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review. *Mol Genet Metab.* 2012 Mar;105(3):368-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212131>
 12. Cleary MA, Green A. Developmental delay: when to suspect and how to investigate for an inborn error of metabolism. *Arch Dis Child.* 2005 Nov;90(11):1128-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243864>
 13. Leach EL, Shevell M, Bowden K, Stockler-Ipsiroglu S, van Karnebeek CD. Treatable inborn errors of metabolism presenting as cerebral palsy mimics: systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 30;9:197.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25433678>
 14. García-Cazorla A, Wolf NI, Serrano M, Pérez-Dueñas B, Pineda M, Campistol J, et al. Inborn errors of metabolism and motor disturbances in children. *J Inherit Metab Dis.* 2009 Oct;32(5):618-629.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19731074>
 15. Sedel F, Fontaine B, Saudubray JM, Lyon-Caen O. Hereditary spastic paraparesis in adults associated with inborn errors of metabolism: a diagnostic approach. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Nov;30(6):855-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17957490>
 16. Wolf B. Biotinidase deficiency should be considered in individuals exhibiting myelopathy with or without and vision loss. *Mol Genet Metab.* 2015 Sep 3. [Epub ahead of print] pii: S1096-7192(15)30047-0.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26358973>

BIBLIOGRAFÍA

17. Leuzzi V, Mastrangelo M, Battini R, Cioni G. Inborn errors of creatine metabolism and epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Feb;54(2):217-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23157605>
18. Wolf NI, García-Cazorla A, Hoffmann GF. Epilepsy and inborn errors of metabolism in children. *J Inher Metab Dis*. 2009 Oct;32(5):609-617. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19642011>
19. Campistol J, Plecko B. Treatable newborn and infant seizures due to inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord*. 2015 Sep 1;17(3):229-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26234933>
20. Garcia-Cazorla A, Duarte ST. Parkinsonism and inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis*. 2014 Jul;37(4):627-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24906253>
21. García-Cazorla A, Ortiz C, Pérez-Dueñas B, Serrano M, Pineda M, Campistol J, et al. Hypokinetic-rigid syndrome in children and inborn errors of metabolism. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011 Jul;15(4):295-302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612960>
22. Serrano M, Martins C, Pérez-Dueñas B, Gómez-López L, Murgui E, Fons C, et al. Neuropsychiatric manifestations in late-onset urea cycle disorder patients. *J Child Neurol*. 2010 Mar;25(3):352-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19684305>
23. Takahashi T, Yamada K, Kobayashi H, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, et al. Metabolic disease in 10 patients with sudden unexpected death in infancy or acute life-threatening events. *Pediatr Int*. 2015 Jun;57(3):348-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25919294>
24. Martins AM. Inborn errors of metabolism: a clinical overview. *Sao Paulo Med J*. 1999 Nov 4;117(6):251-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10625889>
25. Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3ª ed. Ergon. Madrid, 2009
26. Marín Soria JL, Aldamiz-Echevarria L, Castiñeiras Ramos DE, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, González Lamuño D, Juan Fita MJ, Jiménez Jimenez LM, Pérez-Cerdá C. Programas de cribado neonatal en España: actualización

BIBLIOGRAFÍA

- y propuestas de futuro. Documento de consenso.
<http://www.ae3com.org/noticias/programas-cribado-neonatal.pdf>
27. Sanjurjo Crespo P, Baldellou Vázquez A. Sistemas de organización para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedades metabólicas hereditarias. Acta Pediatr Esp. 2008; 66 (Supl. 1): S1-S12.
28. Marín-Valencia I, Vilaseca MA, Thio M, García-Cazorla A, Artuch R, Campistol J. Assessment of the perimortem protocol in neonates for the diagnosis of inborn errors of metabolism. Eur J Paediatr Neurol. 2010; 14(2):125-130.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515591>
29. Campistol J. Guidelines for detection of inborn errors of metabolism based on clinical exam, analytical studies and neuroimaging techniques. Medicina (B Aires). 2013;73 Suppl 1:55-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072052>
30. Artuch Iriberrí R, Moreno J, Puig R, Quintana M, Montero R, Ormazábal A, Vilaseca M. Laboratory diagnosis of rare diseases. An Sist Sanit Navar. 2008;31 Suppl 2:91-103. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18953374>
31. Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood. 3ª ed. Mac Keith Press. London, 2009
32. Estrategia en enfermedades raras del sistema nacional de salud. Ministerio de sanidad y política social. 2009. Consultado en <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>
33. Informe de Seguimiento de la Estrategia en Enfermedades raras del Sistema Nacional de Salud (2013). Consultado en http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Informe_Seguimiento_Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS.pdf
34. Estrategia en enfermedades raras del sistema nacional de salud. Ministerio de sanidad y política social. 2014. Consultado en http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS_2014.pdf

BIBLIOGRAFÍA

35. Newton CR, Neville BG. Paediatric neurology: advances on many fronts. Lancet Neurol. 2009 Jan;8(1):14-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19081505>
36. Ferriero DM, Ashwal S. Child neurology: a separate and necessary discipline. Nat Clin Pract Neurol. 2007 Jan;3(1):1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/172050631>
37. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. Child Neurology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
38. Boletín Oficial del Estado. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE núm. 274, de 15/11/2002, pp. 40126-40132. <http://www.boe.es/boe/dias/2002/11/15/pdfs/A40126-40132.pdf>
39. López Pisón J, García Jiménez MC, Lafuente Hidalgo M, Pérez Delgado R, Monge Galindo L, Cabrerizo de Diago R, Rebage Moisés V, Peña Segura JL, Baldellou Vázquez A. Prenatal encephalopathies of unknown origin. Our 19-years experience. To what extent must genetic and biochemical studies be carried out? Neurologia. 2011;26(8): 481-487. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21377246>
40. Tejero González JM, Fernández Martín J, Rodríguez Díaz C, Gutiérrez Fernández R. Auditorías de la calidad en instituciones sanitarias. La Auditoría operativa como instrumento de evaluación de la calidad en centros sanitarios del SESCAM. Auditoría Pública 2005; 36: 61-70.
41. Boletín Oficial del Estado. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. BOE núm.102 de 29/04/1986, pp. 15207-15224.
42. European Organization for Rare Disorders (EURORDIS). URL: <http://www.eurordis.org> [consultado: 13/08/2015].
43. Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). URL: <http://www.enfermedades-raras.org/> [consultado: 13/08/2015].
44. Boletín Oficial del Estado. Real decreto 1893/1996 de 2 de agosto, de estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad y Consumo, de sus

BIBLIOGRAFÍA

- organismos autónomos y del Instituto Nacional de la Salud. BOE núm. 189, de 06/08/1996, pp. 24304-24313. <http://www.boe.es/boe/dias/1996/08/06/pdfs/A24304-24313.pdf>
45. Boletín Oficial del Estado. Orden de 27 de diciembre de 2001 sobre creación de centros en el Instituto de Salud "Carlos III". BOE núm. 10, de 11/01/2002, pp. 1234-1237. <http://www.boe.es/boe/dias/2002/01/11/pdfs/A01234-01237.pdf>
46. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Decisión nº 1295/1999/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 1999, por la que se aprueba un programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes en el marco de la acción en el ámbito de la salud pública (1999-2003). DO L155, de 22/06/1999, pp.1-6. http://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:208111e4-414e-4da5-94c1-852f1c74f351.0010.02/DOC_1&format=PDF
47. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. DO L18, de 22/01/2000, pp.1-5. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=ES>
48. Boletín Oficial del Estado. Orden SCO/3158/2003, de 7 de noviembre, por la que se crea el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. BOE núm 273, de 14/11/2003, pp. 40101-40103. <http://www.boe.es/boe/dias/2003/11/14/pdfs/A40101-40103.pdf>
49. Boletín Oficial del Estado. Real decreto 1302/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud. BOE núm 270, de 11/11/2006, pp. 39503-39505. <http://www.boe.es/boe/dias/2006/11/11/pdfs/A39503-39505.pdf>
50. Spanish Rare Diseases Registries Research Network, Spain RDR: URL: <https://spainrdr.isciii.es/es/Paginas/default.aspx> [14/08/2015]
51. Consorcio internacional para la investigación en enfermedades raras, International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC). URL: <http://www.irdirc.org/> [consultado: 14/08/2015]

BIBLIOGRAFÍA

52. Boletín Oficial del Estado. Real decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. BOE núm. 290, de 02/11/2011, pp. 128434-128454. <https://www.boe.es/boe/dias/2011/12/02/pdfs/BOE-A-2011-18919.pdf>
53. Stolk P, Willemsen MJ, Leufkens HG. Rare essentials: drugs for rare diseases as essential medicines. Bull World Health Organ. 2006 Sep;84(9):745-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17128345>
54. Laing R, Waning B, Gray A, Ford N, 't Hoen E. 25 years of the WHO essential medicines lists: progress and challenges. Lancet. 2003 May 17;361(9370):1723-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767751>
55. Reidenberg MM. Are drugs for rare diseases "essential"? Bull World Health Organ. 2006 Sep;84(9):686. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17128329>
56. Diario oficial de las Comunidades Europeas. Reglamento (CE) nº 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril de 2000, por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos de «medicamento similar» y «superioridad clínica». DO L103, de 28/04/2000, pp. 5-8. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0847&from=ES>
57. Pariser AR, Xu K, Milto J, Coté TR. Regulatory considerations for developing drugs for rare diseases: orphan designations and early phase clinical trials. Discov Med. 2011 Apr;11(59):367-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21524390>
58. Hoffman EP, Connor EM. Orphan drug development in muscular dystrophy: update on two large clinical trials of dystrophin rescue therapies. Discov Med. 2013 Nov;16(89):233-9. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24229740
59. Orphan Drug Act, Pub. L. 97-414. 96 Stat. 2049, 1983. Amended in 1984 by Pub. L. 98-551 to add a numeric prevalence threshold to the definition of rare diseases.

BIBLIOGRAFÍA

60. Thorat C, Xu K, Freeman SN, Bonnel RA, Joseph F, Phillips MI, Imoisili MA. What the Orphan Drug Act has done lately for children with rare diseases: a 10-year analysis. *Pediatrics*. 2012 Mar;129(3):516-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371464>
61. Kanters TA, de Sonnevile-Koedoot C, Redekop WK, Hakkaart L. Systematic review of available evidence on 11 high-priced inpatient orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Aug 16;8:124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23947946>
62. Herder M. When everyone is an orphan: against adopting a U.S.-style orphan drug policy in Canada. *Account Res*. 2013;20(4):227-69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23805831>
63. Simoens S, Picavet E, Dooms M, Cassiman D, Morel T. Cost-effectiveness assessment of orphan drugs: a scientific and political conundrum. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013 Feb;11(1):1-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23329382>
64. OMIM. URL: <http://omim.org/entry/310200> [consultado: 18/08/2015]
65. Hoffman EP, Fischbeck KH, Brown RH, Johnson M, Medori R, Loike JD, et al. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Engl J Med*. 1988 May 26;318(21):1363-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3285207>
66. Ahn AH, Kunkel LM. The structural and functional diversity of dystrophin. *Nat Genet*. 1993 Apr;3(4):283-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7981747>
67. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2014 Jun;24(6):482-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24780148>
68. OMIM. URL: <http://omim.org/entry/300376> [consultado: 18/08/2015]
69. Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat*. 2015 Apr;36(4):395-402. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25604253>

BIBLIOGRAFÍA

70. Mercier S, Toutain A, Toussaint A, Raynaud M, de Barace C, Marcorelles P, et al. Genetic and clinical specificity of 26 symptomatic carriers for dystrophinopathies at pediatric age. *Eur J Hum Genet.* 2013 Aug;21(8):855-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299919>
71. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Fenichel GM, Miller JP, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med.* 1989 Jun 15;320(24):1592-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2657428>
72. Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, Bönnemann C, Sampson J, Sweeney HL, et al. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One.* 2013 Dec 11;8(12):e81302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24349052>
73. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence JM, Eagle M, Gappmaier E, et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve.* 2013 Sep;48(3):343-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23681930>
74. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve.* 2013 Sep;48(3):357-68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23674289>
75. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve.* 2014 Oct;50(4):477-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25042182>
76. Peay HL, Tibben A, Fisher T, Brenna E, Biesecker BB. Expectations and experiences of investigators and parents involved in a clinical trial for Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Clin Trials.* 2014 Feb;11(1):77-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24311736>
77. Haas M, Vlcek V, Balabanov P, Salmonson T, Bakchine S, Markey G, et al. European Medicines Agency review of ataluren for the treatment of ambulant

BIBLIOGRAFÍA

- patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene. *Neuromuscul Disord*. 2015 Jan;25(1):5-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25497400>
78. Salleras L. La medicina clínica preventiva (I): el futuro de la prevención. *Med Clin (Barc)*. 1994;102 Suppl 1:5-12.
79. Diagnóstico precoz. En: Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Epidemiología clínica Ciencia básica para la medicina clínica*. México, DF: Editorial Médica Panamericana 1991:158-75.
80. Dulín-Iñiguez E, Espada M, Eguileor-Gurtubai I. Programas de cribado neonatal. *An Pediatr Contin*. 2006;4(1):61-65.
81. Wald NJ. The definition of screening. *J Med Screen* 2001; 8 (1):1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11373841>
82. UK Screening Portal. UK National Screening Committee. Policy Review Process. Programme appraisal criteria. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme [en línea]. UK National Screening Committee; 2009. [consultado: 20/10/2012] Disponible en: <http://www.screening.nhs.uk/criteria>
83. Marín Soria JL. Programas de cribado neonatal en España: actualización y propuestas de futuro. Un trabajo de grupo. *Acta Pediatr Esp*. 2011; 69 (Supl.): S13-S16.
84. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado neonatal. http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf
85. Holland WW, Stewart S, Masseria C. Policy brief: screening in Europe [en línea]. Geneva: World Health Organization, European Observatory on Health Systems and Policies; 2006. [consultado: 20 de Octubre de 2012] Disponible en: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/108961/E88698.pdf
86. Holland WW. Screening for disease – consideration for policy [en línea]. Geneva: Euro Observer: The Health Policy Bulletin of the European Observatory on Health Systems and Policies; 2006; 8 (3):1-8. [consultado:

BIBLIOGRAFÍA

- 20/10/2012] Disponible en:
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/80376/EuroObserver8_3.pdf
87. Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. WHO Chronicle. 1968; 22(11):473.
88. Strong K, Wald N, Miller A, Alwan A; WHO Consultation Group. Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening. J Med Screen. 2005;12(1):12-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825234>
89. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bull World Health Organ. 2008; 86(4):317-319.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438522>
90. Rocha H. Cribado neonatal: panorama actual y desafíos futuros. Acta Pediatr Esp. 2011; 69 (Supl.): S17-S19.
91. Petros M. Revisiting the Wilson-Jungner criteria: how can supplemental criteria guide public health in the era of genetic screening?. Genet Med. 2012 Jan;14(1):129-134. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237442>
92. Guthrie R, Suzy A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics. 1963; 32:328-343.
93. Boletín Oficial del Estado. Real decreto 2176/1978, de 25 de agosto, Plan nacional de prevención de la subnormalidad. BOE núm. 222, de 16/09/1978, pp. 21696-21697.
94. van der Hilst CS, Derks TG, Reijngoud DJ, Smit GP, TenVergert EM. Cost-effectiveness of neonatal screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the homogeneous population of The Netherlands. J Pediatr. 2007;151(2):115-120. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17643759>
95. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en

BIBLIOGRAFÍA

- tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t. Nº 2006/07.
96. American College of Medical Genetics. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system executive summary. *Pediatrics*. 2006;117(5 Pt 2):S296-307. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735256>
97. American College of Medical Genetics. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. *Genet Med*. 2006 May;8 Suppl 1:1S-252S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16783161>
98. Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(4):439-444. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17643197>
99. Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union. URL: http://ec.europa.eu/eahc/health/tenders_H09C2.html [consultado: 17/08/2015]
100. Vittozzi L, Hoffmann G, Cornel M, Loeber G. Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in member states of the European Union. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010 5(Suppl 1):P26.
101. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología del MSC. Informe sobre la situación de los programas de cribado neonatal en España. Propuestas de actuación. Informe para el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
102. Boletín Oficial de Aragón. Orden 2348, de 13 de julio, por la que se regula el Cribado Neonatal en la Comunidad Autónoma de Aragón. BOA núm. 89, de 27/07/2007, pp. 11340-11343. <http://www.boa.aragon.es/cgi-bin/EBOA/BRSCGI?CMD=VEROBJ&MLKOB=213251175151>
103. Comité de ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Recomendaciones acerca de los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Gac Sanit*. 2006;20(Supl3):27-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433198>
104. Pàmpols Ros T, Terracini B, de Abajo Iglesias FJ, Feito Grande L, Martín-Arribas MC, Fernández Soria JM, et al. The ethical aspects of population

BIBLIOGRAFÍA

- screening programme of rare diseases. Rev Esp Salud Publica. 2010 Mar-Apr;84(2):121-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20571715>
105. Health Quality Ontario. Neonatal Screening of Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry: An Evidence-Based Analysis. Ontario Health Technology Assessment Series. 2003;3(3):1-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3387775/>
106. World Health Organization. Hereditary Diseases Program. Guidelines on ethical issues in medical genetics and the provision of genetic services. Geneva, WHO; 1995. Document WHO/HDP/GL/ETH/95.
107. Autti-Rämö I, Mäkelä M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, et al. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. Acta Paediatr. 2005 Aug;94(8):1126-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16188860>
108. Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. JAMA. 2003 Nov 19;290(19):2564-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14625333>
109. Abascal Alonso M, de Abajo Iglesias FJ, Campos Castelló J, Feito Grande L, Herrera Carranza J, Júdez Gutiérrez J, et al. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de las colecciones de muestras y bancos de materiales humanos con fines de investigación biomédica. Rev Esp Salud Pública. 2007; 81:95-111. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17639679>
110. Pámpols Ros T, Cortés Castell E, Dulín Iñiguez E. Protocolo para la retención, almacenamiento y usos posteriores de las muestras residuales de sangre seca recogida sobre papel absorbente de los programas de cribado neonatal. Química Clínica 2006; 25(2): 97-103.
111. Espada Sáenz-Torre E, Dulín Iñiguez E. Procedimiento para la obtención y recogida de especímenes de sangre sobre papel de filtro en los programas de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo. Química Clínica 21; 20(2): 81-88.

BIBILOGRAFÍA

112. Petrini C, Olivieri A, Corbetta C, Cerone R, D'Agnolo G, Bompiani A. Common criteria among States for storage and use of dried blood spot specimens after newborn screening. *Ann Ist Super Sanita*. 2012;48(2):119-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22751553>
113. Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haege G, Rigter T, Weinreich SS, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2. From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Jul;35(4):613-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22544437>
114. Knoppers BM, Avard D, Sénécal K. Newborn screening programmes: Emerging biobanks?. *Norsk Epidemiologi* 2012; 21 (2): 163-168.
115. Botkin JR, Goldenberg AJ, Rothwell E, Anderson RA, Lewis MH. Retention and research use of residual newborn screening bloodspots. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):120-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23209103>
116. Tarini BA, Goldenberg AJ. Ethical issues with newborn screening in the genomics era. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:381-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22559326>
117. Unsgaard E, Meloy JR. The assassination of the Swedish Minister for Foreign Affairs. *J Forensic Sci*. 2011 Mar;56(2):555-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21210810>
118. Hartman D, Benton L, Morenos L, Beyer J, Spiden M, Stock A. The importance of Guthrie cards and other medical samples for the direct matching of disaster victims using DNA profiling. *Forensic Sci Int* 2011; 205 (1-3): 59-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20691551>
119. Hartman D, Drummer O, Eckhoff C, Scheffer J, Stringer P. The contribution of DNA to the disaster victim identification (DVI) effort. *Forensic Sci Int* 2011; 205 (1-3): 52-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21106312>
120. Hollegaard MV, Grove J, Grauholm J, Kreiner-Møller E, Bønnelykke K, Nørgaard M, et al. Robustness of genome-wide scanning using archived dried blood spot samples as a DNA source. *BMC Genet*. 2011 Jul 4;12:58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21726430>

BIBILOGRAFÍA

121. Hollegaard MV, Grove J, Thorsen P, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM. High-throughput genotyping on archived dried blood spot samples. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2009 Apr;13(2):173-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371215>
122. Hollegaard MV, Grauholm J, Nielsen R, Grove J, Mandrup S, Hougaard DM. Archived neonatal dried blood spot samples can be used for accurate whole genome and exome-targeted next-generation sequencing. *Mol Genet Metab.* 2013 Sep-Oct;110(1-2):65-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830478>
123. Therrell BL Jr, Hannon WH. Newborn dried blood spot screening: residual specimen storage issues. *Pediatrics.* 2012;129(2):365-366. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22250020>
124. Douglas CM, van El CG, Faulkner A, Cornel MC. Governing biological material at the intersection of care and research: the use of dried blood spots for biobanking. *Croat Med J.* 2012 Aug;53(4):390-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911534>
125. Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM. Storage policies and use of the Danish Newborn Screening Biobank. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Aug;30(4):530-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17632694>
126. Abajo Iglesias FJ, Feito Grande L, Júdez Gutiérrez J, Martín Arribas MC, Terracini B, Pàmols Ros T, et al. Ethics guidelines for the creation and use of registries for biomedical research purposes. *Rev Esp Salud Publica.* 2008 Jan-Feb;82(1):21-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398549>
127. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2004;8(12):iii, 1-121. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14982654>
128. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K, Hoffmann GF, Vittozzi L. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to

BIBLIOGRAFÍA

- screening result. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Jul;35(4):603-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552820>
129. CDC. Using tandem mass spectrometry for metabolic disease screening among newborns. A report of a work group. *MMWR Recomm Rep* 2001 13;50(RR 3):1-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15580734>
130. Vento Torres M. Tandem mass spectrometry (MS/MS): a step forward in screening for inborn errors of metabolism in the neonatal period. *An Esp Pediatr.* 2002 Jun;56(6):585-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12042162>
131. Fernández-Marmiesse A, Morey M, Pineda M, Eiris J, Couce ML, Castro-Gago M, et al. Assessment of a targeted resequencing assay as a support tool in the diagnosis of lysosomal storage disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Apr 25;9:59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24767253>
132. Lou S, Antoñanzas A. Sistemas de registro. En : Insalud eds. Organización del EAP. 1ª Ed. Madrid. INSALUD, 1990: 371.
133. White KL. Fundamentos y práctica de la planificación y de la gestión nacional de la salud. Cuadernos de Salud Pública n.º 46. Geneva: Organización Mundial de la Salud; 1977.
134. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics.* 2000 Jan;105(1):e10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10617747>
135. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, Abeni D. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr.* 2002 Mar;140(3):321-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11953730>
136. Wasant P, Svasti J, Srisomsap C, Liammongkolkul S. Inherited metabolic disorders in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2002 Aug;85 Suppl 2:S700-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12403250>
137. Gannavarapu S, Prasad C, DiRaimo J, Napier M, Goobie S, Potter M, et al. Biotinidase deficiency: Spectrum of molecular, enzymatic and clinical information from newborn screening Ontario, Canada (2007-2014). *Mol Genet*

BIBLIOGRAFÍA

- Metab. 2015 Aug 31. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26361991>
138. Jay AM, Conway RL, Feldman GL, Nahhas F, Spencer L, Wolf B. Outcomes of individuals with profound and partial biotinidase deficiency ascertained by newborn screening in Michigan over 25 years. *Genet Med.* 2015 Mar;17(3):205-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144890>
139. Gizewska M, MacDonald A, Bélanger-Quintana A, Burlina A, Cleary M, Coşkun T, et al. Diagnostic and management practices for phenylketonuria in 19 countries of the South and Eastern European Region: survey results. *Eur J Pediatr.* 2015 Sep 8. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26350228>
140. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Diogo L, Leão-Teles E, Martins E, Santos H, et al. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Jul 10;8:102.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23842438>
141. Rocha H, Castiñeiras D, Delgado C, Egea J, Yahyaoui R, González Y, et al. Birth Prevalence of Fatty Acid β -Oxidation Disorders in Iberia. *JIMD Rep.* 2014;16:89-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25012579>
142. Couce ML, Castiñeiras DE, Moure JD, Cocho JA, Sánchez-Pintos P, García-Villoria J, et al. Relevance of expanded neonatal screening of medium-chain acyl co-a dehydrogenase deficiency: outcome of a decade in galicia (Spain). *JIMD Rep.* 2011;1:131-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23430840>
143. Manjón-Llorente G, Fernández-Espuelas C, López-Pisón J, García-Mata JR, García-Jiménez MC, Campos-Calleja C, et al. Crisis convulsiva en el servicio de urgencias: valoración de nuestro protocolo. *Bol Pediatr Arag Rioj Sor* 2006; 36: 93-100.
144. Pérez Delgado R, Sebastián Torres B, López Pisón J, García Oguiza A, García Mata JR, García Jiménez MC, et al. Evaluación del protocolo de

BIBLIOGRAFÍA

- punción lumbar diagnóstica en urgencias. Rev Calid Asist 2009; 24: 232-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717081>
145. Baldellou Vázquez A. Hipoglucemias. Orientación diagnóstica y terapéutica. 2003. <http://www.eimaep.org/pdfs/hipoglucemia.pdf>
146. Baldellou Vázquez A, Ruíz-Echarri MP. Hipoglucemias de causa metabólica. An Pediatr Contin 2004;2(5): 284-290.
147. Pérez Delgado R, Soria Marzo A, García Jiménez I, Campos Calleja C, García Mata JR, Lafuente-Hidalgo M, et al. Aproximación etiológica a la hipoglucemia en urgencias. revisión de un protocolo. Rev Calidad Asistencial 2008; 23: 194-196. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040192>
148. López-Pisón J, Baldellou A, Rebage V, Arana T, Gómez-Barrena V, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un hospital de referencia regional: Hospital Miguel Servet de Zaragoza. I. Presentación del trabajo y resultados generales. Rev Neurol 1997; 25: 1535-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9462974>
149. López-Pisón J, Rebage V, Arana T, Baldellou A, Arcauz P, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un hospital de referencia regional. II. Motivos de consulta. Rev Neurol 1997; 25: 1685-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9484518>
150. López-Pisón J, Arana T, Baldellou A, Rebage V, García-Jiménez MC, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un hospital de referencia regional. III. Diagnósticos. Rev Neurol 1997; 25: 1896-905. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580291>
151. López-Pisón J, Baldellou A, Rebage V, Arana T, Lobera MP, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un hospital de referencia regional. IV. Desarrollo psicomotor y examen físico. Rev Neurol 1997; 25: 1905-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580292>
152. López-Pisón J, Arana T, Rebage V, Baldellou A, Alija M, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un hospital de referencia regional. V. Exámenes complementarios. Rev Neurol 1998; 26: 208-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580442>

BIBLIOGRAFÍA

153. Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE núm. 298, de 14 de diciembre de 1999, pp. 43088-43099. <https://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf>
154. Edición electrónica de la CIE-9-MC 9ª edición (2014). In: Ministerio de Sanidad y Consumo. URL: https://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_9_mc.html [Consultado: 16.07.15]
155. García-Pérez A. Codificación en Neurología Pediátrica (CIE-9). Barcelona: Viguera; 2008. Disponible en www.neurologia.com/cie-9
156. Clasificación jerárquica de los errores innatos del metabolismo de la SSIEM (2012 Updated), In: <http://www.ssiem.org/centralstore/resources/SSIEMClassificationIEM2011.pdf> [consultado: 17.07.2015]
157. World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research involving human subjects. In: World Medical Association. URL: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html>
158. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice. In: ICH. URL: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
159. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm. 33, de 7 de febrero de 2004, pp. 5429-5443. <http://www.boe.es/boe/dias/2001/04/27/pdfs/A15352-15360.pdf>
160. Boletín Oficial del Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE 159, de 4 de julio de 2007, pp. 28826-288448. <http://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>
161. Aldámiz-Echevarría L, Prieto JA, Couce ML, González Lamuño D. Recursos on-line en el manejo de enfermedades raras. An. Sist. Sanit. Navar. 2008;31(Supl.2): 145-152. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18953377>

BIBLIOGRAFÍA

162. Morava E, Rahman S, Peters V, Baumgartner MR, Patterson M, Zschocke J. Quo vadis: the re-definition of "inborn metabolic diseases". *J Inherit Metab Dis*. 2015 Nov;38(6):1003-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26420281>
163. Hoffmann GF, Smit PA, Schoser B. Glycogen storage diseases of all types. *J Inherit Metab Dis*. 2015 May;38(3):389-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25940909>
164. Wasant P, Svasti J, Srisomsap C, Liammongkolkul S, Naylor EW, Matsumoto I. Inherited metabolic disorders in Thailand--Siriraj experience. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1999;30 Suppl 2:124-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11400749>
165. Peña-Segura JL, López-Pisón J, Marco-Olloqui M, Mateos-Hernández J, Adrados-Razola I, Jiménez-Bustos JM. Asistencia neuropediátrica en el Hospital General Universitario de Guadalajara. *Rev Neurol* 2004; 39 (9): 816-820. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15543495>
166. Monge Galindo L, López-Pisón J, Samper Villagrasa P, Peña Segura JL. Evolución de la demanda asistencial neuropediátrica en un hospital español de tercer nivel a lo largo de 20 años. *Neurología*. 2014 Jan-Feb;29(1):36-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23375776>
167. Blanco-Lago R, Garcia-Ron A, Granizo-Martinez JJ, Ruibal JL. Situación actual de la demanda asistencial en neuropediatría. Características de la consulta y comparación con otras especialidades pediátricas *Rev Neurol*. 2014 Nov 1;59(9):392-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25342052>
168. Garaizar C, Sousa T, Lambarri I, Martín MA, Prats JM. Los datos clínicos de la demanda asistencial en la consulta de neuropediatría. *Rev Neurol*. 1997 Feb;25(138):187-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9147733>
169. Garaizar C, Martínez-González MJ, Sobradillo I, Ferrer M, Gener B, Prats JM. La práctica clínica neuropediátrica en un hospital terciario del País Vasco. *Rev Neurol*. 1999 Dec 16-31;29(12):1112-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10652732>
170. Herrera Martín M, Gracia Remiro R, Santana Rodríguez C, Jiménez Moya A, Ayala Curiel J, Cuadrado Bello P. Demanda asistencial neuropediátrica en un

BIBLIOGRAFÍA

- hospital general. An Esp Pediatr. 2000 Aug;53(2):106-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11083951>
171. Martínez-Menéndez B, Martínez-Sarriés FJ, Morlán-Gracia L, Balseiro-Gómez JJ, Pinel-González AB, Saez-Pérez E. Actividad asistencial de la neurología pediátrica en un hospital de nivel 3. Estudio comparativo con la neurología de adultos y la pediatría no neurológica. Rev Neurol. 2004 Jun 1-15;38(11):1018-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15202077>
172. Martínez-Pardo M, Bélanger-Quintana A, García Muñoz MJ, Desviat L, Pérez B, Ugarte M. Fenilcetonuria. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. En Protocolos de la AECOM. [consultado: 13/10/2015]. Disponible en: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo4.pdf>
173. Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. Clin Chem Lab Med. 2013 Jan;51(1):157-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23183752>
174. Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013 Nov;50(6):142-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295058>
175. Thiboonboon K, Leelahavarong P, Wattanasirichaigoon D, Vatanavicharn N, Wasant P, Shotelersuk V, et al. An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand. PLoS One. 2015 Aug 10;10(8):e0134782. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26258410>
176. Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Sep;99(9):3093-102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24848708>
177. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid

BIBLIOGRAFÍA

- Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011 May-Jun;5(3):133-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21600517>
178. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011 Jun;5(3 Suppl):S1-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21600525>
179. Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Pharm*. 2013 Mar;19(2):139-49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23461430>
180. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guidelines and evidence review for familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. 2008 (Clinical guideline 71.) www.nice.org.uk/CG71
181. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R; Guideline Development Group. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008 Aug 27;337:a1095. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18753174>
182. Arroyo Díez FJ, Romero Albillos JA, López Valero GN. Hiperlipemias. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011; 1: 104-116. http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/09_hiperlipemias.pdf
183. Página web On line Mendelian Inheritance In Man (OMIM)#300100: Adrenoleucodistrofia; ALD. En: <http://omim.org/entry/300100> [consultado: 13/10/2015].
184. Moser HW, Raymond GV, Dubey P. Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease. *JAMA*. 2005 Dec 28;294(24):3131-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16380594>
185. Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Sep;1822(9):1465-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483867>

BIBLIOGRAFÍA

186. Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Aug 13;7:51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889154>
187. de Vries BB, White SM, Knight SJ, Regan R, Homfray T, Young ID, et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet.* 2001 Mar;38(3):145-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11238680>
188. van Karnebeek CD, Houben RF, Lafek M, Giannasi W, Stockler S. The treatable intellectual disability APP www.treatable-id.org: a digital tool to enhance diagnosis & care for rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Jul 23;7:47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22824307>
189. López-Pisón J, García-Jiménez MC, Monge-Galindo L, Lafuente-Hidalgo M, Pérez-Delgado R, García-Oguiza A, et al. Our experience with the aetiological diagnosis of global developmental delay and intellectual disability: 2006-2010. *Neurologia.* 2014 Sep;29(7):402-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332781>
190. Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A.* 2006 Oct 1;140(19):2063-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16917849>
191. Propuesta de Recomendación del Consejo de 11 de noviembre de 2008, relativa a una acción europea en el ámbito de las enfermedades raras. /* COM/2008/0726 final - CNS 2008/0218 */ Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52008PC0726R%2802%29&from=EN>
192. Walter JH, Jahnke N, Remington T. Newborn screening for homocystinuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 1;10:CD008840. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26423208>

BIBLIOGRAFÍA

193. Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1):198-208. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18596007>
194. Moráis López A, Lama More RA, Dalmau Serra J; Comité de Nutrición de la AEP. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. *An Pediatr (Barc)*. 2009 May;70(5):488-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19427823>
195. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet*. 2003 Aug 30;362(9385):717-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12957096>
196. Kwiterovich PO Jr. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4200-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697860>
197. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52 (7): 1544-1568. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4718953>
198. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ*. 2007 Apr 10;176(8):1113-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17420495>
199. Aldamiz-Echevarría Azuara L, Sanjurjo Crespo P, Dalmau Serra J, Baldellou Vázquez A. Dislipemias primarias en la infancia. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de dislipemias primarias en la infancia. En *Protocolos de la AECOM*. [18/10/2015]. Disponible en: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo9.pdf>
200. Baldellou Vázquez A, Ruiz-Echarri Zalaya MP, Campos Calleja, C. Hipoglucemias. En P. Sanjurjo, A. Baldellou (Eds.). *Enfermedades metabólicas hereditarias*, 2ª edición. Madrid 2006. 251-262.
201. Berry GT. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*®

BIBLIOGRAFÍA

- [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. 2000 Feb 4 [updated 2014 Apr 3]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301691>
202. Baldellou A, Briones P, Ruiz M. Galactosemia. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa. En Protocolos de la AECOM. [consultado: 18/10/2015]. Disponible en: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo7.pdf>
203. Gitzelmann R. Disorders of galactose metabolism. En Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. editores. Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment., Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006; pag. 121-130.
204. Baldellou A. Errores congénitos del metabolismo de la galactosa, en Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y Tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergon, SA. Madrid, 2006, pag. 283-292.
205. Langley SD, Lai K, Dembure PP, Hjelm LN, Elsas LJ. Molecular basis for Duarte and Los Angeles variant galactosemia. Am J Hum Genet. 1997 Feb;60(2):366-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9012409>
206. Elsas LJ, Lai K, Saunders CJ, Langley SD. Functional analysis of the human galactose-1-phosphate uridylyltransferase promoter in Duarte and LA variant galactosemia. Mol Genet Metab. 2001 Apr;72(4):297-305. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11286503>
207. Moreno Villares JM, Manzanares López-Manzanares J, Díaz Fernández MC, Benlloch Marín T. Glucogenosis: Protocolo de diagnóstico y seguimiento de pacientes con glucogenosis de afectación fundamentalmente hepática. En Protocolos de la AECOM. [consultado: 18/10/2015]. Disponible en: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo10.pdf>
208. Kishnani PS, Beckemeyer AA, Mendelsohn NJ. The new era of Pompe disease: advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012 Feb 15;160C(1):1-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22253049>

BIBLIOGRAFÍA

209. Ali M, Rellos P, Cox TM. Hereditary fructose intolerance. *J Med Genet.* 1998 May;35(5):353-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610797>
210. van Spronsen FJ, Ahring KK, Gizewska M. PKU-what is daily practice in various centres in Europe? Data from a questionnaire by the scientific advisory committee of the European Society of Phenylketonuria and Allied Disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2009 Feb;32(1):58-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19191005>
211. Bravo P, Raimann E, Cabello JF, Arias C, Peredo P, Castro G, et al. What should the paediatrician know about hyperphenylalaninaemia?. *Rev Chil Pediatr.* 2015 May-Jun;86(3):214-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26363863>
212. Campistol Plana J, Arellano Pedrola M, Poo Argüelles P, Escofet Sotera C, Pérez Olarte P, Vilaseca Buscà MA. Embryonic pathology caused by maternal phenylketonuria. A cause of underdiagnosed mental retardation. A report of 8 cases. *An Esp Pediatr.* 1999 Aug;51(2):139-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10495499>
213. Arrieta Blanco F, Bélanger Quintana A, Vázquez Martínez C, Martínez Pardo M. Importance of early diagnosis of phenylketonuria in women and control of phenylalanine levels during pregnancy. *Nutr Hosp.* 2012 Sep-Oct;27(5):1658-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23478721>
214. Burgard P, Bremer HJ, Bührdel P, Clemens PC, Mönch E, Przyrembel H, et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr.* 1999 Jan;158(1):46-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9950308>
215. MRC. Arch Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. *Dis Child.* 1993 Mar;68(3):426-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8466250>
216. Baldellou Vázquez A, Salazar García-Blanco MI, Ruiz-Echarri Zalaya MP, Campos Calleja C, Ruiz Desviat L, Ugarte Pérez M. Tratamiento de la hiperfenilalaninemia por déficit de fenilalanina hidroxilasa con

BIBLIOGRAFÍA

- tetrahidrobiopterina. ¿Cuándo y cómo?. *An Pediatr (Barc)*. 2006 ;64(2):146-152.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16527067>
217. Blau N. Sapropterin dihydrochloride for the treatment of hyperphenylalaninemias. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013 Sep;9(9):1207-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23705856>
218. Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, et al. Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries. *Mol Genet Metab*. 2010 Feb;99(2):109-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19800826>
219. Zerjav Tansek M, Groselj U, Angelkova N, Anton D, Baric I, Djordjevic M, et al. Phenylketonuria screening and management in southeastern Europe - survey results from 11 countries. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 May 30;10:68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26025111>
220. Desviat LR, Pérez B, Gámez A, Sánchez A, García MJ, Martínez-Pardo M, et al. Genetic and phenotypic aspects of phenylalanine hydroxylase deficiency in Spain: molecular survey by regions. *Eur J Hum Genet*. 1999 Apr;7(3):386-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10234516>
221. OMIM. URL: <http://omim.org/entry/276700> [consultado: 18/10/2015]
222. Pérez-Cerdá C, Del Toro M, Díaz M.C, Jara P. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de Tirosinemia tipo I o hepato-renal. En *Protocolos de la AECOM*. [consultado: 13/10/2015]. Disponible en: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo8.pdf>
223. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Jan 11;8:8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23311542>
224. Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, Segarra NG, de Baulny HO, van Spronsen F, et al. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Aug 1;9:107. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25081276>

BIBLIOGRAFÍA

225. Knerr I, Weinhold N, Vockley J, Gibson KM. Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Jan;35(1):29-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21290185>
226. Kölker S, Burgard P, Sauer SW, Okun JG. Current concepts in organic acidurias: understanding intra- and extracerebral disease manifestation. *J Inherit Metab Dis.* 2013 Jul;36(4):635-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23512157>
227. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2006 Apr-Jun;29(2-3):383-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16763906>
228. Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, Sánchez-Valverde Visus F. Jarabe de arce. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Jarabe de arce. En *Protocolos de la AECOM*. [consultado: 21/10/2015]. Disponible en: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo5.pdf>
229. García-Jiménez MC, Baldellou A, García-Silva MT, Dalmau-Serra J, García-Cazorla A, Gómez-López L, et al. Epidemiological study of the metabolic diseases with homocystinuria in Spain. *An Pediatr (Barc).* 2012 Mar;76(3):133-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22047794>
230. Couce ML, Balcells S, Dalmau J, Grinberg D, Rodés M, Vilaseca MA. Homocistinuria. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de homocistinuria. En *Protocolos de la AECOM*. [consultado: 22/10/2015]. Disponible en: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo12.pdf>
231. Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis.* 2015 Nov;38(6):1007-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25762406>
232. Dalmau J, Aranda L, Vázquez RM. Trastornos del ciclo de la urea. *Pediatr Integral* 2002;6(8):713-720

BIBLIOGRAFÍA

233. Pintos Morell G, Vilaseca Busca MA, Briones Godino P, Sanjurjo Crespo P. Trastornos del ciclo de la urea. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea. En Protocolos de la AECOM. [consultado: 22/10/2015]. Disponible en: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo1.pdf>
234. Rüegger CM, Lindner M, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Das A, et al. Cross-sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Jan;37(1):21-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23780642>
235. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 May 29;7:32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642880>
236. Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, Pedrón-Giner C, Couce ML, Serrano-Nieto J, et al. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 30;9:187. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25433810>
237. Teplick A, Kowalski M, Biegel JA, Nichols KE. Educational paper: screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr.* 2011 Mar;170(3):285-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21210147>
238. Fuller M, Meikle PJ, Hopwood JJ. Epidemiology of lysosomal storage diseases: an overview. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Source Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21290699>
239. Coutinho MF, Alves S. From rare to common and back again: 60years of lysosomal dysfunction. *Mol Genet Metab.* 2015 Aug 18. pii: S1096-7192(15)30043-3. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26422115>
240. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence

BIBLIOGRAFÍA

- from a nationwide study in Austria. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):335-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22133539>
241. Fletcher J, Wilcken B. Neonatal screening for lysosomal storage disorders. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):294-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22133538>
242. Reiss J, Hahnewald R. Molybdenum cofactor deficiency: Mutations in GPHN, MOCS1, and MOCS2. *Hum Mutat*. 2011 Jan;32(1):10-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21031595>
243. Reiss J. Genetics of molybdenum cofactor deficiency. *Hum Genet*. 2000 Feb;106(2):157-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10746556>
244. Gospe SM. Pyridoxine-dependent seizures: findings from recent studies pose new questions. *Pediatr Neurol*. 2002 Mar;26(3):181-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11955923>
245. Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr, Coulter-Mackie M, Connolly M, van Karnebeek C, et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab*. 2011 Sep-Oct;104(1-2):48-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704546>
246. Gospe SM Jr. Pyridoxine-Dependent Epilepsy. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *Source GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. 2001 Dec 07 [updated 2014 Jun 19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301659>
247. Mills PB, Camuzeaux SS, Footitt EJ, Mills KA, Gissen P, Fisher L, et al. Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain*. 2014 May;137(Pt 5):1350-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24645144>
248. Campos Y, Pineda M, García Silva MT, Montoya J, Andreu AL. Enfermedades mitocondriales. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mitocondriales. En *Protocolos de la AECOM*. [23/10/2015]. Disponible en: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo13.pdf>

BIBLIOGRAFÍA

249. Chinnery PF, Turnbull DM. Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders. *Am J Med Genet.* 2001 Spring;106(1):94-101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579428>
250. Schaefer AM, Taylor RW, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of mitochondrial disorders--past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2004 Dec 6;1659(2-3):115-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15576042>
251. Castro-Gago M, Blanco-Barca MO, Campos-González Y, Arenas-Barbero J, Pintos-Martínez E, Eiris-Puñal J. Epidemiology of pediatric mitochondrial respiratory chain disorders in northwest Spain. *Pediatr Neurol.* 2006 Mar;34(3):204-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16504790>
252. Finsterer J. Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. *Pediatr Neurol.* 2008 Oct;39(4):223-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18805359>
253. Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, Smeitink JA, Koopman WJ, Mayatepek E, et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Mar;85(3):257-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23772060>
254. Filiano JJ, Goldenthal MJ, Mamourian AC, Hall CC, Marín-García J. Mitochondrial DNA depletion in Leigh syndrome. *Pediatr Neurol.* 2002 Mar;26(3):239-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11955936>
255. Ruhoy IS, Saneto RP. The genetics of Leigh syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet.* 2014 Nov 13;7:221-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25419155>
256. Craven L, Elson JL, Irving L, Tuppen HA, Lister LM, Greggains GD, et al. Mitochondrial DNA disease: new options for prevention. *Hum Mol Genet.* 2011 Oct 15;20(R2):R168-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21852248>
257. Jaeken J, Hennes T, Matthijs G, Freeze HH. CDG nomenclature: time for a change!. *Biochim Biophys Acta.* 2009 Sep;1792(9):825-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19765534>
258. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation (CDG): it's (nearly) all in it!. *J Inherit Metab Dis.* 2011 Aug;34(4):853-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21384229>

BIBILOGRAFÍA

259. Lefeber DJ, Morava E, Jaeken J. How to find and diagnose a CDG due to defective N-glycosylation. *J Inherit Metab Dis.* 2011 Aug;34(4):849-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21739167>



**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI15/0196

9 de septiembre de 2015

Dña. María González Hinojosa, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 09/09/2015, Acta Nº 14/2015 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Estudio de la demanda asistencial de las enfermedades metabólicas-hereditarias en un hospital de referencia regional.

Investigador Principal: Miguel Lafuente Hidalgo. HU Miguel Servet

Versión protocolo: septiembre/2015

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el tratamiento de los datos.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 9 de septiembre de 2015

Fdo:

Dña. María González Hinojosa
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO 2

Análisis detallado de algunas de las variables de la base de datos desarrolladas para el estudio.

15.1 Motivos de consulta

Un paciente puede consultar en el mismo momento por más de un motivo, o puede presentar diferentes motivos de consulta en diferentes momentos, quedan todos los motivos de consulta registrados, sin poder ver la secuencia temporal de estos. Por ejemplo, un paciente puede consultar por una alteración de SCREENING NEONATAL, que luego no se confirma y posteriormente por una hiperlipidemia, por ello siempre habrá más motivos de consulta que casos.

Se han recogido un total de 117 motivos de consulta. Siempre que ha sido posible se han asociado a su correspondiente CIE-9-MC.

1. TRASTORNOS PAROXÍSTICOS EPILÉPTICOS O NO 780.3
2. RETRASO PSICOMOTOR 315.9
3. CEFALEA 784.0
4. SUFRIMIENTO PERINATAL 768.3
5. TRAUMATISMO CRÁNEO ENCEFÁLICO 959.01
6. ENCEFALOPATÍA AGUDA 780.0
7. PARESIA 344.9
8. TRASTORNOS DE LA MARCHA 781.2
9. INESTABILIDAD 781.3
10. FATIGABILIDAD 780.79
11. TORPEZA MOTRIZ 315.4
12. TORTÍCOLIS 723.5
13. PARESIA FACIAL 344.9
14. DOLORES 729.5
15. MACROCEFALIA 756.0
16. MICROCEFALIA 742.1
17. ALT CEFÁLICAS/FONTANELA 756.0 754.0
18. PTOSIS 374.30
19. ANISOCORIA 379.41

ANEXO 2

20. ESTRABISMO 378.30
21. NISTAGMUS 379.50
22. OTRAS ALTERACIONES DE LA OCULOMOTRICIDAD 378.9
23. OTRAS ALTERACIONES OCULARES 379.9
24. DÉFICIT VISUAL 369.9
25. OTRAS ALTERACIONES VISUALES 368.9
26. HIPERTONÍA 728.85
27. HIPOTONÍA 358.8
28. ALTERACIÓN DEL COMPORTAMIENTO 312.9
29. HIPERCINESIA 314.9
30. EXCITABILIDAD/IRRITABILIDAD 779.2
31. FENOTIPO 759.9
32. MANCHAS 709.9
33. ASIMETRÍA 759.9
34. TRASTORNOS DEL LENGUAJE 315.3
35. PROBLEMAS ESCOLARES 315.2
36. TICS 307.2
37. TEMBLOR 781.0
38. OTRAS DISCINESIAS 781.3
39. ENURESIS NOCTURNA 788.30
40. SONAMBULISMO 307.46
41. ALTERACIONES COLUMNA 756.10
42. ALTERACIONES DE LOS PIES 755.67
43. DIAGNÓSTICO PRENATAL V28.9
44. HALLAZGO CASUAL
45. OTROS ACCIDENTES
46. DEFECTOS CIERRE TUBO NEURAL 742.5
47. HIPERTENSION ENDOCRANEAL 348.9
48. HIPOACUSIA 389
49. OTRAS ALTERACIONES AUDITIVAS 389.9
50. POLIMALFORMADO 759.7

ANEXO 2

51. ARTROGRIPOSIS 754.89
52. OTROS
53. HIPERSOMNIA 780.54
54. OTROS TRASTORNOS DEL SUEÑO 780.50
55. PARESTESIAS 782.0
56. DISFAGIA/ALTERACIÓN DE LA DEGLUCIÓN 787.2
57. Lumbalgia 724.2
58. RESPIRATORIO/ESTRIDOR/AFONÍA/RONQUERA 784.41
59. MENINGITIS/SEPSIS 322.9 995.91
60. ANOREXIA/RECHAZO ALIMENTO 783.0
61. RETRASO-PÉRDIDA PONDERAL 783.4
62. ALTERACIONES ESFINTERIANAS 788.30 787.6
63. ASTENIA/DECAIMIENTO 780.79
64. ADOPCIÓN V70.3
65. ANOSMIA 781.1
66. IMPOSIBILIDAD PARA LEVANTARSE SUELO 780.79
67. PUBERTAD PRECOZ 259.1
68. Vértigo 780.4
69. AFASIA/DISFASIA 784.3 784.5
70. CAÍDA PELO 757.4
71. NIÑO ABANDONADO RECONOCIMIENTO V70.3
72. TRATAMIENTO EMBARAZO
73. HIPERLAXITUD 728.4
74. Marcha puntillas 781.2
75. PARADA CARDIO RESPIRATORIA 427.5
76. ATENCIÓN DEFICIENTE 314.0
77. REGRESIÓN/DETERIORO 330.9
78. Subluxación cristalino 379.32
79. FENOTIPO MARFANOIDE 090.49
80. OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS 733.90 733.00
81. HERMANO AFECTO

ANEXO 2

82. HIPOPIGMENTACIÓN 709.00
83. SCREENING ALTERADO 796.6
84. HIPOGLUCEMIA 251.2
85. INTOXICACIÓN (NEONATAL) 779.2
86. Albinismo (hijo de madre) 270.2
87. EPISODIO APARENTEMENTE LETAL 799.82
88. CONTROL TRATAMIENTO/DIETA V65.3
89. DOLOR MUSCULAR 729.1
90. OLOR ORINA 788.69
91. HEPATOMEGALIA 789.1
92. HIPERLIPEMIA 272.4
93. HIPERTRANSAMINASEMIA 790.4
94. ESPLENOMEGALIA 789.2
95. APNEAS 786.03
96. HIPOCOLESTEROLEMIA 272.5
97. HEPATOPATÍA 573.9
98. MACROGLOSIA 750.15
99. HIPERAMONIEMIA 270.6
100. HIPERLACTACIDEMIA 276.2
101. DIARREA 787.91
102. AFECTACIÓN ESTADO GENERAL
103. HIPOREXIA 783.0
104. DESHIDRATACIÓN 276.51
105. TROMBOSIS 453.9
106. HIPERURICEMIA 790.6
107. HIPOURICEMIA 790.6
108. FAMILIAR AFECTO
109. HIPERTRIGLICERIDEMIA 272.1
110. Alteración perfil AGCML 272.9
111. POLIDIPSIA 783.5
112. POLIURIA 788.42

ANEXO 2

- 113. HIPERPIGMENTACIÓN 709.00
- 114. MIOCARDIOPATÍA 425
- 115. Miocardiopatía hipertrófica 425.1
- 116. Miocardiopatía dilatada
- 117. HIPERHOMOCISTEINEMIA 270.4

15.1.1 Motivos de consulta y submotivos añadidos a los anteriores en la base de datos con fecha julio de 2015

Los 27 nuevos motivos y submotivos de consulta añadidos a los anteriores con su respectivo CIE-9-MC son:

1. ANEMIA 285.9
2. ALTERACIÓN AA 270
3. VÓMITOS CÍCLICOS 353.2
4. no epiléptico, trastorno paroxístico
5. epiléptico, trastorno paroxístico 780.39
6. miositis 729.1
7. PANCITOPENIA 284.19
8. CROMOSOMOPATÍA estudio
9. ACIDOSIS METABÓLICA 276.2
10. VÓMITOS 787.03
11. HEMATOLÓGICAS ALTERACIONES 280-289
12. neutropenia 288.00
13. anemia megaloblástica 281.9
14. anemia normocítica 285.9
15. anemia microcítica 280.9
16. trombopenia 287.5
17. SOMNOLENCIA 780.54
18. DIFICULTAD RESPIRATORIA 519.9
19. TETRAPARESIA 343.2
20. DISTONÍA 336.6/336.7
21. PCR neonatal 427.5

ANEXO 2

22. INTOLERANCIA FRUTA 271.2 / 579.8

23. SÍNTOMAS ARTICULARES 710-719

24. HIPERCCKEMIA 790.99

25. REALIZAR ESTUDIO METABÓLICO

26. CATARATAS CONGÉNITAS 743.30

27. CATARATAS OTRAS 366.0

15.2 Analíticas

Se recogen las siguientes determinaciones analíticas, y de cada una se clasifican como normal, alterado o dudoso

1. No determinación analítica realizada
2. Hemograma 90.5
3. Bioquímica 90.5
4. Amonio 90.5
5. Láctico/pirúvico 90.5
6. Alfa 1 antitripsina 90.5
7. Ácidos orgánicos V77.7
8. Ácidos grasos de cadena muy larga V77.7
9. Hormonas tiroideas 06.19
10. Lisosomal: actividades enzimáticas lisosomales en leucocitos o fibroblastos de piel V77.7 86.19
11. Creatín fosfoquinasa (CPK)
12. Análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) 90.0
13. Mucopolisácaridos V77.7
14. Otros
15. Perfil de sialotransferrininas o porcentaje de transferrina deficientemente carboxilada (CDT) V77.7
16. Cuerpos cetónicos sangre 90.5
17. Neurotransmisores en LCR 90.0
18. Homocisteína plasma V77.7
19. Cobre 90.5

ANEXO 2

20. Ceruloplasmina 90.5
21. Dry-spot acilcarnitinas V77.7
22. Metionina plasma V77.7
23. Cistina plasma V77.7
24. Metilmalónico orina V77.7
25. Carnitina V77.7
26. Oxidación palmitato/miristato V77.7
27. Fenotipo alfa 1 antitripsina V80.0
28. Cociente ácidos grasos libre/cuerpos cetónicos
29. Cortisol
30. Insulina
31. Transaminasas
32. Equilibrio ácido base venoso 89.66
33. Coagulación 90.5
34. Lípidos 90.5
35. Glucemia 90.5
36. Bilirrubina directa 90.5
37. Dry spot de orina ácidos orgánicos: V77.7
38. Aminoácidos en LCR 90.0
39. Vitamina D 90.5
40. Remodelado óseo suero 90.5
41. Dihidropterina reductasa V77.3
42. Pterinas orina V77.3
43. Niemann-Pick dry V77.7
44. Gaucher dry V77.7
45. Lipasa ácida (piel) 86.19
46. Beta-hexosaminidasa (piel) 86.19
47. HDL 90.5
48. LDL 90.5
49. Triglicéridos 90.5
50. Aminoácidos en plasma V77.7

ANEXO 2

51. Aminoácidos en orina V77.7
52. Ácidos grasos libres V77.7
53. Vitamina B12 V77.7
54. Ácido fólico V77.7
55. Apo a 90.5
56. Apo b 90.5
57. Vitamina E V77.7
58. Colesterol total 90.5
59. Autoinmunidad estudio
60. Alfa-fetoproteína
61. GH
62. Álbamina 90.5
63. Cociente insulina/glucosa
64. Hierro metabolismo 90.5
65. Galactosa V77.4
66. Galactosa 1 fosfato V77.4
67. Galactitol V77.4
68. Acth 90.5
69. Beta-hexosaminidasa a V77.7
70. Beta-hexosaminidasa b V77.7
71. Beta-glucuronidasa V77.7
72. Alfa-fucosidasa V77.7
73. Beta hcg
74. Ácidos orgánicos balagué V77.7
75. Láctico postprandial V77.7
76. Quitotriosidasa V77.7
77. Plaquetas 90.0
78. Lipoproteína a (lpa) 90.5
79. Succinilacetona en orina V77.7
80. Alfa-glucosidasa V77.7
81. Beta-glucosidasa V77.7

ANEXO 2

82. Alfa-galactosidasa a V77.7
83. Beta-galactosidasa V77.7
84. Esfingomielinasa (Niemann Pick tipo b) V77.7
85. Hexosaminidasa total V77.7
86. Arilsulfatasa a V77.7
87. Arilsulfatasa b V77.7
88. Iduronidasa alfa V77.7
89. Heparan n sulfatasa V77.7
90. N acetil alfa glucosaminidasa V77.7
91. Oligosacáridos en orina V77.7
92. Creatinina
93. Orótico en orina V77.7
94. Triptasa en suero
95. Histamina en suero
96. Galactocerebrosidasa (Krabbe) piel
97. Acilcarnitinas (HUMS) V77.7
98. Equilibrio ácido base capilar

15.3 Otras pruebas complementarias

Se recogen otros exámenes complementarios, con las siguientes categorías como posibles, recogándose cada prueba complementaria como normal, alterada o dudoso.

1. No pruebas complementarias realizadas
2. Electroencefalograma (EEG) 89.14
3. Tomografía Axial Computarizada (TAC) craneal 87.03
4. Resonancia Magnética (RM) craneal 88.91
5. Electromiograma (EMG) 93.08
6. Electoneurograma (ENG) 93.09
7. EMG/ENG 93.08 / 93.09
8. Fondo de ojo 95.03
9. Cariotipo 90.58

ANEXO 2

10. Radiografía (Rx) de Cráneo 87.17
11. Rx otra
12. Biopsia 91.5-91.6
13. Ecografía cerebral 88.71
14. Otros
15. Arteriografía 88.41
16. AngioRM 88.91
17. Gammagrafía
18. FRAXA V80.0
19. Genética Angelman V80.0
20. Genética distrofia miotónica de Steinert V80.0
21. Genética Williams Beuren V80.0
22. Genética Prader-Willi V80.0
23. Genética NF1 V80.0
24. ADN mitocondrial V80.0
25. Genética AME V80.0
26. Genética DMD/DMB V80.0
27. Estudio cadena respiratoria V80.0
28. Otro estudio genético V80.0
29. RM medular 88.93
30. RM lumbosacra 88.93
31. RM otras 88.97
32. TAC medular 88.38
33. RM cervical 88.93
34. ADN CMT1A duplicación V80.0
35. ADN CMT 1A delección V80.0
36. TAC otras 88.38
37. Genética Friedreich V80.0
38. Mutación MCAD A985G V80.0
39. Gen Rett V80.0
40. Genética Catch-Di George-Velocardio facial V80.0

ANEXO 2

41. ESPECTROSCOPIA RM
42. PEAT 95.46
43. PEV 95.23
44. PESS
45. POLISOMNOGRAFÍA 89.17
46. Estudio cardiológico
47. Estudio ADN de CMV en cartón de cribado neonatal
48. Genética Sotos V80.0
49. Genética DRAVET V80.0
50. Genética LIS1 V80.0
51. Fabry Dry Spot (a galactosidasa a) V77.7
52. Pompe Dry Spot (a glucosidasa a) V77.7
53. Densitometría ósea 88.98
54. Oftalmología
55. Aspirado nasofaríngeo gripe b
56. Ecografía carotidea 88.71
57. Gen glucogenosis 0 (GYS2) V80.0
58. GEN HEXA A V80.0
59. Actividad enzimática HEXA A V77.7
60. PILI TORTI
61. Genética SUR 1(hiperinsulinismo) V80.0
62. Genética Kir6.2 (hiperinsulinismo) V80.0
63. Genética GLUCOKINASA (hiperinsulinismo) V80.0
64. Actividad lipasa acida V77.7
65. Actividad esfingomielinasa (Niemann-Pick) V77.7
66. Actividad beta glucosidasa (Gaucher) V77.7
67. Genética GAUCHER V80.0
68. Actividad fosfomanosaisomerasa V77.7
69. Genética MPI (CDG Ib)V80.0
70. EcoCG 88.72
71. HOLTER 89.50

ANEXO 2

72. Test AYUNO, V77.7
73. Ecografía abdominal 88.76
74. Actividad LPL V77.7
75. Genética LPL V80.0
76. Genética ABCD 1 (X-ALD) V80.0
77. Valoración neuropsicológica 94.01-94.09
78. Función pulmonar
79. Genética GALT V80.0
80. Mutaciones trombofilia familiar V80.0
81. Mutación factor V de Leiden V80.0
82. Gen de la protrombina V80.0
83. Gen de MTHFR V80.0
84. Test isquemia V77.7
85. Subteloméricas deleciones V80.0
86. Genética Ehlers Danlos I V80.0
87. Array CGH V80.0
88. gen FBN1 (marfan) V80.0
89. r-LDL gen (Lipochip) V80.0

15.4 Diagnósticos

Un mismo paciente puede tener varias enfermedades o problemas en un momento dado o lo largo del tiempo de seguimiento, hay por tanto más diagnósticos que paciente. Se detallan los diagnósticos que hay reflejados en la base de datos.

1. NORMALIDAD V65.5
2. SCREENING NEONATAL ALTERADO 796.6
3. HIPOGLUCEMIA CETOGÉNICA 251.2
4. Otras hipoglucemias 251.2
5. AZUFRADOS AA ALTERACIÓN 270.4
6. HOMOCISTINURIA 270.4
7. Déficit CBS (cistationina beta sintasa) no sensible B6 270.4
8. Déficit CBS (cistationina beta sintasa) sensible B6 270.4

ANEXO 2

9. Déficit MTHFR (metilen-tetrahidrofolato-reductasa) 270.4
10. Déficit sistema metionina sintasa (CblE, G) 270.4
11. Déficit CblC, D, F) 270.4
12. GLUCOGENOSIS 271.0
13. Glucogenosis Ia 271.0
14. Glucogenosis Ib 271.0
15. Glucogenosis III 271.0
16. Glucogenosis IV 271.0
17. Glucogenosis VI 271.0
18. Glucogenosis IX 271.0
19. Glucogenosis XI 271.0
20. Glucogenosis 0 271.0
21. Glucogenosis V 271.0
22. Glucogenosis VII 271.0
23. Otras glucogenosis musculares 271.0
24. Glucogenosis II (Pompe) 271.0
25. GLUCONEOGÉNESIS 271.8
26. Piruvato carboxilasa deficiencia 271.8
27. Fosfoenolpiruvato carboxicinasa 271.8
28. Fructosa 1-6 difosfatasa 271.8
29. GALACTOSEMIA 271.1
30. Galactosemia clásica (GALT) 271.1
31. Galactokinasa (Galk) 271.1
32. Galactosa epimerasa (Gale) 271.1
33. FRUCTOSA, errores congénitos 271.2
34. Fructosuria esencial 271.2
35. Intolerancia hereditaria a la fructosa 271.2
36. HIPERFENILALANINEMIA 270.1
37. PKU clásica 270.1
38. PKU moderada 270.1
39. PKU transitoria 270.1

ANEXO 2

40. PKU maligna 270.1
41. DISLIPEMIA 272
42. Hipercolesterolemia poligénica 272.0
43. Hipercolesterolemia familiar 272.0
44. Hipertrigliceridemia familiar 272.1
45. Hiperlipidemia familiar combinada 272.4
46. Apo B-100 defectuosa 272.5
47. Abetalipoproteinemia 272.5
48. Hipobetalipoproteinemia familiar 272.5
49. Déficit de LPL 272.5
50. Déficit Apo CII 272.5
51. Déficit lipasa hepática 272.5
52. Disbetalipoproteinemia 272.5
53. Hipoalfalipoproteinemia familiar 272.5
54. Colesterol aciltransferasa familiar (déficit LCAT) 272.5
55. Enfermedad de Tangier 272.5
56. Déficit Apo A-I 272.5
57. Hiperalfalipoproteinemia 272.4
58. Síndrome de Joubert 759.89
59. HIPERINSULINISMO 251.1
60. hiperinsulinismo neonatal transitorio 251.1
61. BETA OXIDACIÓN 277.85
62. mcad 277.85
63. vchad 277.85
64. vlcad 277.85
65. schad 277.85
66. cpt 1 277.85
67. cpt 2 277.85
68. cact 277.85
69. ct 277.85
70. scad 277.85

ANEXO 2

71. decr1 277.85
72. 3 cetoacil coenzima A tiolasa cadena media 277.85
73. hmgcs2 277.85
74. Transportador ácidos grasos cadena larga 277.85
75. Deficiencia múltiple acil coA deshidrogenasa 277.85
76. ALBINISMO 270.2
77. oca 1A 270.2
78. oca 1B 270.2
79. oca 2 270.2
80. oca 3 270.2
81. oa1 270.2
82. LIPIDOSIS
83. GM2 Gangliosidosis enf Sandhoff 330.1
84. GM2 Gangliosidosis enf Tay Sachs 330.1
85. GM1 Gangliosidosis 330.1
86. Gaucher 272.7
87. Leucodistrofia de células globoides 330.0
88. Krabbe 330.0
89. Fabry 272.7
90. Leucodistrofia metacromática 330.0
91. Niemann Pick tipo a 272.7
92. Niemann Pick tipo b 272.7
93. Niemann Pick tipo c 272.7
94. Niemann Pick tipo d 272.7
95. Farber 272.8
96. Wolman 272.7
97. Depósito ésteres colesterol 272.7
98. MUCOPOLISACARIDOSIS 277.5
99. Hurler mpsI 277.5
100. Hunter mpsII 277.5
101. Sanfillipo mpsIII 277.5

ANEXO 2

102. Morquio mpsIV 277.5
103. MarotauxLamy mpsVI 277.5
104. Sly mpsVII 277.5
105. mps IX 277.5
106. MUCOLIPIDOSIS 272.7
107. mucopolidosis tipo II o I cell 272.7
108. mucopolidosis tipo IIIa o pseudohurler 272.7
109. mucopolidosis IIIc 272.7
110. mucopolidosis IV 272.7
111. ACONDROPLASIA 756.4
112. Hepatopatía 573.9
113. HIPERCRECIMIENTOS 253.0
114. Beckwith Wiedemann Sd 759.89
115. Sotos Sd 253.0
116. Simpson-Golabi-Behmel Sd
117. Weaver Sd
118. Perlman Sd
119. Macrocefalia-Cutis Marmorata Sd
120. Marshall- Smith Sd
121. Costello Sd
122. Sobrecrecimiento no sindrómico con Retraso Mental
123. Sobrecrecimiento no sindrómico sin Retraso Mental
124. Bannayan Sd
125. Proteus Sd
126. Hemihipertrofia aislada
127. Hemihiperplasia-Lipomatosis múltiple
128. Klippel-Trenaunay Sd
129. Sobrecrecimiento OTROS
130. RAMIFICADOS AA, ALTERACIÓN 270.3
131. Jarabe de Arce clásico (severa BCKD def) 270.3
132. Jarabe de Arce intermedio (parcial BCKD def) 270.3

ANEXO 2

133. Jarabe de Arce sensible a tiamina 270.3
134. Hiperleucina-isoleucinemia 270.3
135. AMM defecto metilmalonil CoA Mutasa 270.3
136. AMM defecto metabolismo b12 CblA, B 270.3
137. AMM defecto metabolismo b12 CblC, D o F 270.3
138. Acidemia propiónica 270.3
139. Acidemia isovalérica 270.3
140. Déficit 3 metilcrotonil CoA carboxilasa 270.9
141. Aciduria 3 metilglucacónica 270.9
142. Déficit 3 hidroxil 3 metilglutaril CoA liasa 270.9
143. Déficit acetoacetil CoA Thiolasa 270.9
144. Déficit holocarboxilasa sintetasa 270.9
145. Déficit biotinidasa 277.6
146. Aciduria 3 hidroxibutírica 270.9
147. EN ESTUDIO V65.9
148. ALFA 1 ANTITRIPSINA DÉFICIT 277.6
149. DISTROFIA TORACICA ASFIXIANTE 756.4
150. HIPOCOLESTEROLEMIA 272.5
151. Hipobeta-colesterolemia 272.5
152. DÉFICIT CONGÉNITO GLICOSILACIÓN 271.9
153. cdg-la 271.9
154. cdg-lb 271.9
155. cdg-lc 271.9
156. cdg-lg 271.9
157. cdg-lh 271.9
158. cdg-le 271.9
159. cdg-lf 271.9
160. cdg-lg 271.9
161. cdg-lh 271.9
162. cdg-li 271.9
163. cdg-lj 271.9

ANEXO 2

- 164. cdg-Ik 271.9
- 165. cdg-IL 271.9
- 166. cdg-Ix 271.9
- 167. cdg-II a 271.9
- 168. cdg-II b 271.9
- 169. cdg-II c 271.9
- 170. cdg-II d 271.9
- 171. cdg-II e 271.9
- 172. cdg-II f 271.9
- 173. cdg-II g 271.9
- 174. síndrome Ehlers-Danlos (variante progeroide) 756.83
- 175. Exóstosis múltiples 756.4
- 176. Walker-Warburg 759.89
- 177. E. músculo-óculo-cerebral 359.1
- 178. Lactante Zarandeado 995.55
- 179. HIPOACONDROPLASIA 756.4
- 180. LISINA ALT AA 270.7
- 181. aciduria glutárica tipo I 270.7
- 182. hiperlisinemia 270.7
- 183. intolerancia proteínas lisinuria 270.7
- 184. CRISIS SINTOMÁTICA 780.39
- 185. Síndrome de Down 758.0
- 186. hiperglicinemia transitoria neonatal 270.7
- 187. ENFERMEDAD MITOCONDRIAL 277.86
- 188. defecto oxphos 277.86
- 189. NO ENFERMEDAD METABÓLICA V65.5
- 190. GABA, GLICINA, SERINA Y PROLINA ALTERACIÓN AA 270.7
- 191. gaba transaminasa deficiencia 270.7
- 192. succinil semialdehido deshidrogenasa deficiencia 270.7
- 193. hiperglicinemia no cetósica 270.7
- 194. 3 fosfoglicerato deshidrogenasa (PGDH) 270.7

ANEXO 2

195. pirrolin 5 carboxilasa sintasa deficiencia (P5CS) 270.7
196. prolidasa deficiencia 270.7
197. hidroxiprolina oxidasa deficiencia 270.7
198. sarcosina deshidrogenasa deficiencia 270.7
199. iminoglicinuria 270.7
200. PEROXISOMALES 277.86
201. síndrome de Zellweger 277.86
202. adrenoleucodistrofia neonatal 277.86
203. refsum infantil 356.3
204. Déficit proteína bifuncional
205. Déficit acil CoA oxidasa (ACOX I)
206. condrodisplasia punctata rizomélica tipo I 277.86
207. condrodisplasia punctata rizomélica tipo II 277.86
208. condrodisplasia punctata rizomélica tipo III 277.86
209. Adrenoleucodistrofia ligada al X 277.86
210. refsum adulto 356.3
211. déficit 2 metilacil CoA racemasa
212. ENFERMEDAD MUSCULAR 359
213. Duchenne/Becker 359.1
214. distrofinopatía 359
215. METABOLISMO PURINAS ALT 277.2
216. hiperactividad PRPP 277.2
217. deficiencia HPRT 277.2
218. deficiencia APRT 277.2
219. ENFERMEDAD DE FONG (síndrome onicopatelar) 756.89
220. HIPERAMONIEMIA 270.6
221. TRASTORNO CICLO DE LA UREA 270.6
222. defecto otc 270.6
223. hhh 270.6
224. cos 270.6
225. nags 270.6

ANEXO 2

- 226. citrulinemia 270.6
- 227. argininsuccinuria 270.6
- 228. argininemia 270.6
- 229. COCKAYNE SINDROME 757.39
- 230. cockaine tipo I 757.39
- 231. cockaine tipo II 757.99
- 232. DIETA CETÓGENA control
- 233. MIOSITIS 728.0
- 234. MASTOCITOSIS 202.6
- 235. mastocitosis cutánea 757.33
- 236. mastocitosis sistémica 202.6
- 237. mastocitosis maligna 202.6
- 238. TIROSINA AA ALTERACIÓN 270.2
- 239. tirosinemia transitoria del RN 270.2
- 240. tirosinemia tipo IA o hepatorenal 270.2
- 241. tirosinemia tipo Ib o enf de Berger 270.2
- 242. tirosinemia tipo II o sd Richner Hanhart 270.2
- 243. hawkinsinuria 270.2
- 244. alcalptonuria 270.2
- 245. COLAGENOPATÍA 710.0
- 246. colagenopatía no filiada 710.9
- 247. síndrome ehlers danlos (tipo vascular) 756.83
- 248. síndrome de Marfan 759.82
- 249. defecto de proteína trifuncional mitocondrial 277.85
- 250. DRAVET SINDROME 345.81
- 251. trimetilaminuria 270.8
- 252. Isobutiril CoA deshidrogenasa 270.3
- 253. CROMOSOMOPATÍA
- 254. Rubinstein Taybi 759.89
- 255. Hipermetioninemia por déficit MAT I/III 270.4

ANEXO 2

15.4.1 Diagnósticos añadidos en base de datos 2015

La base de datos a fecha de 2015, contaba con los siguientes 43 diagnósticos añadidos a los previos:

1. rLDL mutación
2. VITAMINA B12 alteración metabolismo 266.2
3. deficiencia haptocorina
4. déficit hereditario factor intrínseco 281.0
5. Imlerslund-Gräsbeck 281.1
6. deficiencia transcobalamina II
7. déficit MAT I/III 270.4
8. array cgh
9. PORTADOR
10. citrulinemia tipo 2 (defecto citrina) 270.6
11. hiperlipoproteinemia 272.4
12. CETÓLISIS DEFECTOS 277.87
- 13.3 hidroxil-3 metilglutaril CoA sintasa deficiencia 277.87
- 14.3 hidroxil 3 metilglutaril CoA liasa deficiencia 277.87
15. scot (succinil CoA 3 cetoacid CoA transferasa) 277.87
16. acetoacetil CoA tiolasa deficiencia 277.87
17. TRIMETILAMINURIA 270.8
18. dimetilglicina dehidrogenasa deficiencia 270.8
19. PIRIDOXINA Y PIRIDOXAL FOSFATO 277.89-266.9
20. epilepsia piridoxin sensible 277.89-266.9
21. piridoxamina 5 fosfato oxidas deficiencia (PNPO) 277.89-266.9
22. EHLERS DANLOS 756.83
23. tipo I ehlers danlos 756.83
24. tipo II ehlers danlos 756.83
25. tipo III ehlers danlos 756.83
26. tipo IV ehlers danlos 756.83
27. tipo V ehlers danlos 756.83
28. tipo VI ehlers danlos 756.83

ANEXO 2

- 29. tipo VII ehlers danlos 756.83
- 30. CAFFEY, enfermedad 756.59
- 31. FOLATO METABOLISMO 281.2
- 32. defecto congénito de la absorción del folato 281.2
- 33. déficit de glutamato formiminotransferasa 281.2
- 34. leigh síndrome 330.8
- 35. COFACTOR DEL MOLIBDENO
- 36. shprintzen golderg síndrome
- 37. CANAVAN ENFERMEDAD 270.9-330.0
- 38. déficit vitamina B12 adquirido 281.1
- 39. GENOPATIA
- 40. Síndrome de Pearson
- 41. HIPERAMONIEMIA/HIPERINSULINISMO
- 42. hpa benigna
- 43. AICARDI GOUTIÈRES 330.0

En este anexo se numeran los protocolos y hojas de información, que dispone la unidad la unidad, realizados junto a la unidad de neuropediatría, y las unidades que estén implicado en cada protocolo o hoja de información concreta.

16.1 Protocolos de las unidades de neuropediatría y metabolismo

Las secciones de metabolismo y neuropediatría del HUMS están muy implicadas en la protocolización, minimizando la variabilidad, bajo la perspectiva de que todos (Atención Especializada, Urgencias Pediátricas y Atención Primaria) trabajan en el mismo Equipo cuyo objetivo es la mejor asistencia de los niños y la mejor formación de los residentes, y de que la comunicación es fundamental para obtener dichos objetivos. Los protocolos consensuados facilitan el continuum asistencial. Actualmente se dispone de 38 protocolos de patología neurológica y metabólica. Estos protocolos se revisan, y actualizan periódicamente.

1. Acidurias orgánicas
2. Anomalías cefálicas en consulta de neuropediatría
3. Ataxia aguda en Urgencias de pediatría
4. Cefalea en Urgencias de pediatría
5. Cefalea recurrente en consulta de neuropediatría
6. Claudicación de la marcha en urgencias de pediatría
7. Convulsiones de inicio entre 1-4 meses.
8. Convulsiones neonatales
9. Crisis convulsiva en urgencias de pediatría
10. Crisis convulsivas febriles en urgencias de pediatría
11. Deformidades craneales en consulta de neuropediatría
12. Dieta cetogénica en pediatría
13. Disfunción valvular en Urgencias de Pediatría
14. Distrofia miotónica en pediatría
15. Encefalopatía aguda en urgencias de pediatría
16. Episodios aparentemente letales en urgencias de pediatría
17. Esclerosis tuberosa en consulta neuropediatría
18. Espasmos infantiles/síndrome de West

ANEXO 3

19. Hiperamoniemia en urgencias de pediatría
20. Hiperckemia persistente significativa
21. Hipertensión endocraneal-Pseudotumorcerebri en pediatría
22. Hipoglucemia en Urgencias Pediatría
23. Miositis aguda postviral en urgencias de pediatría
24. Miastenias congénitas
25. Neurofibromatosis 1 y manchas café con leche en consulta neuropediatría
26. Parálisis facial en urgencias de pediatría
27. Paraparesia espástica familiar
28. Protocolo ACV isquémico en Urgencias de Pediatría
29. Protocolo Trombosis Venosa cerebral en Urgencias de pediatría
30. Punción lumbar en urgencias de pediatría
31. Retraso psicomotor en consulta neuropediatría
32. Síncope en Urgencias de Pediatría
33. Síndrome de Guillain-Barré
34. TCE en urgencias de pediatría
35. Tortícolis en urgencias de pediatría
36. Trastorno por déficit de atención
37. Trastornos paroxísticos
38. Tratamiento con corticoides en la Distrofia de Duchenne

16.2 Hojas de información

Hojas de información para padres y profesionales, que comenzaron a entregarse en marzo de 2012. En máximo 1 folio por las 2 caras se explica de forma rigurosa el problema y se establece la “hoja de ruta”: el seguimiento a realizar y a quienes corresponde dicho seguimiento; se explican las opciones de tratamiento y en su caso de asesoramiento genético y opciones de diagnóstico prenatal. En el pie de página figuran todas las unidades y servicios involucrados que han consensuado la hoja. Actualmente disponemos de 29 Hojas de información:

1. Acidurias orgánicas
2. Atención deficiente, hiperactividad y/o impulsividad

ANEXO 3

3. Cefalea en Urgencias de pediatría
4. Cefalea recurrente
5. Claudicación de la marcha en urgencias de pediatría
6. Crisis convulsivas febriles
7. Defectos de la betaoxidación
8. Deformidades craneales
9. Disfunción valvular
10. Dislipemia
11. Epilepsia
12. Esclerosis tuberosa
13. Fenilcetonuria
14. HiperCKemia
15. Hipoglucemia
16. Hipoglucemia
17. Macrocefalia
18. Megalencefalia con quistes subcorticales
19. Microcefalia
20. Neurofibromatosis 1
21. Parálisis facial
22. Plagiocefalia
23. Quistes subaracnoideos
24. Retraso psicomotor y trastornos del desarrollo
25. Síncope en Urgencias de Pediatría
26. Síndrome de Cohen
27. Síndrome de Pitt-Hopkins
28. TCE
29. Tratamiento con corticoides en la Distrofia de Duchenne

Se dispone de Consentimiento Informado de punción lumbar diagnóstico-terapéutica, punción lumbar urgente, test de Tensilón, fotos y vídeos, infiltración toxina botulínica, tratamiento fibrinolítico y tratamiento con vigabatrina.