

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 26 de octubre de 2020
 Aceptado: 6 de noviembre de 2020
 Publicado: 16 de diciembre de 2020

50 AÑOS DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL EN CATALUÑA

Jose Luis Marín Soria (1), Rosa M^a López Galera (1), Ana Argudo Ramírez (1), Jose Manuel González de Aledo (1), Sonia Pajares García (1), Aleix Navarro Sastre (1), Jose M^a Hernandez Pérez (1), Antonia Ribes Rubio (1), Laura Gort Mas (1), Judit García Villoria (1), Silvia Gartner Tizano (2), Sandra Rovira Amigo (2), Oscar Asensio de la Cruz (3), Miguel García González (3), María Cols Roig (4), Jordi Costa Colomer (4), Celia Bádenas Orquin (5), Diego Yeste Fernández (6), Ariadna Campos Martorell (6), María Clemente León (6), Eduardo Mogas Viñals (6), Roser Ferrer Costa (7), Marina Giralt Arnaiz (7), Jaume Campistol Plana (8), Ángeles García Cazorla (8), David Beneitez Pastor (9), Ana Ortuño Cabrero (9), Adoración Blanco Álvarez (10), Barbara Tazón Vega (10), Gael Roué (11), Pablo Velasco Puyo (11), Thais Murciano Carrillo (11), Laura Murillo Sanjuan (11), Cristina Díaz de Heredia Rubio (11), M^a del Mar Mañú Pereira (12), Josep Lluis Vives Corrons (12), José Antonio Arranz Amo (13), Clara Carnicer Cáceres (13), Mireia del Toro Riera (13), Aida Ormazábal Herrero (14), Rafael Artuch Iriberry (14), Camila García-Volpe (15), Mariela Mercedes de los Santos (15), Cristina Sierra March (15), Carlos José Ruiz Hernández (15), Silvia M^a Meavilla Olivas (15), Andrea Martín Nalda (16), Jacques G. Rivière (16), Alba Parra Martínez (16), Pere Soler Palacín (16), Mónica Martínez Gallo (17), Roger Colobran (9,17), Teresa Casals Senent (18), Mercè Armelles Sebastia (17), M^a José Vidal Benede (19), Mireia Jané Checa (19), Rosa M^a Fernández Bordón (19), Laia Asso Minstral (19), Blanca Prats Viedma (19) y Carmen Cabezas Peña (19).

(1) Laboratorio de Cribado Neonatal de Cataluña. Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. Barcelona. España.

(2) Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

(3) Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Universitario Parc Tauli. Sabadell. Barcelona. España.

(4) Sección de Neumología Infantil y Unidad de Fibrosis Quística. Servicio de Pediatría Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. España.

(5) Sección de Genética Molecular. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. Barcelona. España.

(6) Servicio de Endocrinología pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER) ISCIII. Barcelona. España.

(7) Laboratorio Hormonas. Laboratoris Clínic Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

(8) Unidad de Errores Innatos del Metabolismo. Servicio de Neuropediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. España.

(9) Unidad de Eritropatología. Departamento de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

(10) Servicio de Genética. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

(11) Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

(12) Laboratorio de Eritropatología del Hospital Clínic. Barcelona. España.

(13) Laboratori de Metabolopatias i Servicio de Neuropediatría del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

(14) Laboratorio de Metabolopatías. Unidad de Errores Innatos del Metabolismo. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. España.

(15) Unidad de Errores Innatos del Metabolismo. Sección de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. España.

(16) Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

(17) Servicio de Inmunología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

(18) Fundacion IDIBELL, Hospital Duran i Reynals. Barcelona. España.

(19) Agencia de Salud Pública. Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Barcelona. España.

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Cita sugerida: Marín Soria JL, López Galera RM, Argudo Ramírez A, González de Aledo JM, Pajares García S, Navarro Sastre A, Hernández Pérez JM, Ribes Rubio A, Gort Mas L, García Villoria J, Gartner Tizano S, Rovira Amigo S, Asensio de la Cruz O, García González M, Cols Roig M, Costa Colomer J, Bádenas Orquin C, Yeste Fernández D, Campos Martorell A, Clemente León M, Mogas Viñals E, Ferrer Costa R, Giralt Arnaiz M, Campistol Plana J, García Cazorla A, Beneitez Pastor D, Ortuño Cabrero A, Blanco Alvarez A, Tazón Vega B, Roué G, Velasco Puyo P, Murciano Carrillo Th, Murillo Sanjuan L, Díaz de Heredia Rubio C, Mañú Pereira MM, Vives Corrons JL, Arranz Amo JA, Carnicer Cáceres C, Del Toro Riera M, Ormazábal Herrero A, Artuch Iriberry R, García-Volpe C, Mercedes de los Santos M, Sierra March C, Ruiz Hernández CJ, Meavilla Olivas SM, Martín Nalda A, Rivière JG, Parra Martínez A, Soler Palacín P, Martínez Gallo M, Colobran R, Casals Senent T, Armelles Sebastia M, Vidal Benede MJ, Jané Checa M, Fernández Bordón RM, Asso Minstral L, Prats Viedma B, Cabezas Peña C. 50 años del Programa de Cribado Neonatal en Cataluña. Rev Esp Salud Pública. 2020; 94: 16 de diciembre e202012177.

Correspondencia:
 Jose Luis Marín Soria
 Programa de Cribado Neonatal de Cataluña
 Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC
 Servicio de Bioquímica y Genética Molecular
 Hospital Clínic de Barcelona
 C/ Villarroel, 170
 08036 Barcelona, España
 jlmarin@clinic.cat

RESUMEN

El Programa de Cribado Neonatal de Cataluña (PCNC) se inició en el año 1969, en Barcelona, impulsado por el Dr. Juan Sabater Tobella y apoyado por la Diputación de Barcelona y la Fundación Juan March. Así nació el Instituto de Bioquímica Clínica para acometer funciones asistenciales, de investigación y docencia, con el espíritu de contribuir a la prevención del retraso mental.

El PCNC se inició con la detección de la fenilcetonuria (PKU) y en el año 1982 se amplió con la detección del hipotiroidismo congénito. Hacia el año 1990 la cobertura territorial llegó casi al 100% de todos los recién nacidos en Cataluña.

En 1999 se amplió el PCNC con la incorporación de la fibrosis quística y tras catorce años, en 2013, se realizó la ampliación más numerosa hasta ahora, con la incorporación de la detección de 19 enfermedades metabólicas hereditarias.

En el año 2015 comenzó la detección de la enfermedad de células falciformes y en el 2017 la detección de la inmunodeficiencia combinada grave.

Actualmente, el PCNC incluye la detección de 24 enfermedades. Desde su inicio en el año 1969, se han cribado 2.787.807 recién nacidos, de los cuales 1.724 han sido diagnosticados de alguna de las 24 enfermedades que componen nuestro panel principal y 252 por diagnóstico diferencial de las primeras. En total la prevalencia global es de 1:1.617 RN afectados de alguna de las enfermedades incluidas en el PCNC y de 1:1.140 RN si se incluyen los hallazgos incidentales encontrados.

Palabras clave: Cribado Neonatal, Cataluña, 50 aniversario, Universal, Fenilcetonuria, Hipotiroidismo congénito, Fibrosis quística, Enfermedades metabólicas hereditarias, Enfermedad de células falciformes, Inmunodeficiencia combinada grave.

ABSTRACT

50 years of the Neonatal Screening Program in Catalonia

The Catalanian Newborn Screening Program (CNSP) began in 1969, in Barcelona. It was promoted by Dr. Juan Sabater Tobella and supported by Barcelona Provincial Council and Juan March Foundation. That is how the Institute of Clinical Biochemistry was born, whose aims were diagnosis, research and teaching, along with the spirit of contributing to the prevention of mental retardation.

The CNSP began with the detection of phenylketonuria (PKU), and, in 1982, the Program was expanded with the inclusion of congenital hypothyroidism detection. Towards 1990, the Program covered almost 100% of all newborns (NB) in Catalonia.

In 1999, the CNSP was expanded with the incorporation of cystic fibrosis. It took fourteen years, until 2013, to make the largest expansion so far, with the incorporation of 19 metabolic diseases to the screening panel.

The detection of sickle cell disease began in 2015 and in 2017 the detection of severe combined immunodeficiency was included.

Currently, the CNSP includes 24 diseases in its main panel. Since 1969, 2,787,807 NBs have been screened, of whom 1,724 have been diagnosed with any of these diseases, and 252 of other disorders by differential diagnosis with those included in the main panel. The global prevalence is 1:1,617 NBs affected by any of the diseases included in the CNSP and 1:1,140 NBs if incidental findings diagnosed through the CNSP are included.

Key words: Newborn Screening, Catalonia, 50th anniversary, Universal, Phenylketonuria, Congenital hypothyroidism, Cystic fibrosis, Inborn errors of metabolism, Sickle cell disease, Severe combined immunodeficiency.

INTRODUCCIÓN

El Programa de Cribado Neonatal de Cataluña (PCNC) se inició en el año 1969, en Barcelona (BCN), impulsado por el Dr. Juan Sabater Tobella tras la realización de una estancia de varios meses en el Centro de Metabolopatías del *Children's Hospital* de Boston. Allí conoció a las Dras. Mary Efron (directora del centro) y Vivian Shih y además visitó al Prof. Charles Scriver, responsable del programa de detección precoz del estado de Quebec, en el Laboratorio del *Children's Hospital* de Montreal. Con estas experiencias, el Dr. Sabater presentó un proyecto para la creación de un PCN a la Diputación de Barcelona (BCN), que financió la construcción de un edificio para ubicar el laboratorio, y a la Fundación Juan March, que asumió el coste de toda la instrumentación para realizar los análisis de las muestras de los recién nacidos de la provincia de BCN^(1,2).

El Instituto Provincial de Bioquímica Clínica (IBC) abrió sus puertas en junio de 1969 y fue inaugurado oficialmente el 6 de febrero de 1970 por S.A.R. la princesa Sofía^(1,3).

Desde la dirección del mismo, en la que permaneció hasta 1984, el Dr. Sabater y su equipo proyectaron que el IBC debía acometer funciones asistenciales, de investigación y docencia, con el espíritu de contribuir a la prevención del retraso mental. El IBC se estructuró en tres departamentos:

- a) Citogenética y cultivos celulares, dedicado al estudio de las anomalías cromosómicas.
- b) Cribado poblacional, que tenía como objetivo el desarrollo de un plan piloto de detección precoz neonatal de enfermedades metabólicas hereditarias.
- c) Genética bioquímica, para el estudio de trastornos hereditarios del metabolismo intermediario,

enfermedades lisosomales, peroxisomales y mitocondriales⁽³⁾.

En los años siguientes con el objetivo de dirigir el Programa de Cribado Neonatal y ocuparse de su continuidad, mantenimiento y evolución, fueron contratados por la Diputación de Barcelona el Dr. Antonio Maya Victoria, como jefe del departamento de cribado poblacional, y la Dra. María Puliol Olsina como facultativa adscrita al mismo^(1,3).

LAS PERSONAS

En estos cincuenta años de vida del Programa han participado en su puesta en marcha, consolidación y evolución un gran número de profesionales de muy distintos ámbitos (facultativos de distintas especialidades, enfermería, técnicos de laboratorio, administrativos, salud pública, etc.) sin los cuales no habría sido posible esta larga vida ininterrumpida. Lamentablemente no tenemos el nombre de todos, pero sí sabemos que todos han sido importantes.

EL INICIO

Aproximadamente un año antes de que el IBC iniciara su andadura, en 1968, el Dr. Sabater Tobella pronunció, en BCN, una conferencia sobre "*Errores congénitos del metabolismo y retraso mental*" a la que asistió Jesús Raventós Fatjo, persona de la burguesía catalana, preocupada por la "deficiencia mental", ya que tenía una hija con grave discapacidad intelectual. Fue fundador, en 1961, de la primera escuela para la "atención de deficientes mentales" de Cataluña, así como de la Fundación Boscana a la que le ha dado soporte económico permitiendo la continuidad de la escuela⁽⁴⁾. El Sr. Raventós sintonizó con el mensaje del Dr. Sabater y le sirvió de mecenas: le presentó al gerente de la Fundación Juan March y posteriormente conoció a los hermanos Juan y Carlos March, dueños de la Banca March,

que le ofrecieron los recursos económicos necesarios para poner en marcha un centro destinado a la detección precoz de enfermedades que produjeran discapacidad intelectual. El Dr. Sabater había conseguido recursos económicos, pero no tenía un edificio donde materializar su proyecto, y con ese objetivo dirigió sus pasos a la Diputación de Barcelona. El presidente de la misma le apoyó en su proyecto, pero le sugirió que debía hacerlo conjuntamente con el Diputado de Sanidad, que en ese momento era el Dr. Joaquín Jiménez de Anta, y juntos le dieron el empujón definitivo al proyecto. Acordaron hacer un nuevo edificio, que actualmente ya no existe, en el amplio y ajardinado recinto de la Maternidad Provincial; recinto donde está ubicado actualmente el Laboratorio de Cribado Neonatal de Cataluña. Mientras se edificaba la sede del futuro IBC, el Dr. Sabater fue contratado por la Diputación como Jefe del laboratorio del Centro de Prematuros y allí, en un pequeño laboratorio y ya con la ayuda del Dr. Antonio Maya comenzaron a realizar, de forma experimental, técnicas de cromatografía en papel, para la detección de la fenilcetonuria (PKU), la galactosemia (GAL) y “otras aminoacidopatías” en orina⁽²⁾. Durante el año que duraron las obras el Dr. Sabater hizo una estancia en Boston y Quebec.

EL COMIENZO DE LA ACTIVIDAD DE CRIBADO EN EL IBC

El PCNC inició su andadura con la detección de la PKU, utilizando muestras de sangre impregnadas en papel cromatográfico (muestra en fase sólida) para la detección inicial de la enfermedad y orina impregnada en papel para realizar pruebas complementarias, cuando la detección en sangre no era concluyente. Inicialmente y durante un escaso periodo de tiempo se realizó un test microbiológico de inhibición bacteriana⁽⁵⁾ (test de Guthrie) para medir la concentración de fenilalanina en sangre pero se abandonó porque presentaba

muchos inconvenientes para utilizarlo en grandes cantidades de muestras y pasaron a la cromatografía en papel con los procedimientos desarrollados por el Dr. Maya en su tesis doctoral⁽²⁾. Este cribado se ofrecía a todos los recién nacidos (RN) de la Provincia de Barcelona⁽⁶⁾.

El primer RN afecto de PKU en España se detectó en BCN en 1970, ya que en Granada, ciudad donde se inició el primer PCN de España el año anterior, la primera detección precoz de la enfermedad se produjo en 1971.

A través de la divulgación en la prensa de la creación del IBC, el Presidente de la Diputación recibió una carta de felicitación del Rector de la Universidad de Granada indicando que tenía interés en contactar con el Dr. Sabater, comunicándoles que ellos llevaban un año trabajando en el mismo tema. Así se conocieron el Dr. Sabater y el Prof. Mayor Zaragoza, que entonces era el Rector de la Universidad de Granada. Cuenta el Dr. Sabater que *“mientras esperaba en la antesala del despacho del rector de la Universidad de Granada, apareció una persona joven, muy afable, tuteándome y hablándome en catalán y que catalogué como ‘el secretario del rector’, pues no.... Se trataba del Prof. Federico Mayor Zaragoza en persona”*. Desde entonces ambos grupos desarrollaron una buena y amistosa colaboración científica⁽¹⁾.

En 1974 se crea el Instituto Neurobiológico y de Investigación “Flor de Maig” compuesto por diferentes edificios construidos en la montaña de Collserola, a pocos Km de BCN, trasladándose allí, dos años más tarde el IBC, incluido departamento de Metabolopatias donde se realizaba el PCNC⁽³⁾.

En octubre de 1975 el Dr. Sabater y su equipo ganan el “Premio Ciudad de Barcelona de Investigación”, por el trabajo *“Investigación de errores congénitos del metabolismo en 100.000*

*RN de BCN*⁷. Existe la anécdota de que algún miembro del jurado tuvo dudas de que hubieran analizado las muestras de sangre en papel de esa importante cantidad de RN.

En 1982 la gestión sanitaria es transferida desde el gobierno de España a los gobiernos de las respectivas comunidades autónomas (CCAA) y ese mismo año la Dirección General de Salud Pública de la Generalitat de Catalunya firma un convenio con la Diputación de Barcelona para extender el Cribado Neonatal de la PKU a toda Cataluña y se añade el Hipotiroidismo Congénito (HC) como nueva enfermedad para realizar el cribado poblacional.

En esos años los recursos organizativos y estructurales del PCNC estaban constituidos por una Unidad de Detección, el Departamento de Cribado Poblacional del IBC, donde se realizaban los análisis de las muestras de los RN y se gestionaba la organización general del Programa, y dos Unidades de Seguimiento: una para los casos positivos detectados con hiperfenilalaninemia (PKU), ubicada en el Hospital de Sant Joan de Dèu de Esplugues de Llobregat y dirigida por los Dres. Giner Soria y Jaume Campistol, con el apoyo de las Dras. Luisa Álvarez, en el laboratorio (en 1988 la sustituyó la Dra. M. Antonia Vilaseca), y la Sra. Patricia Castillo como dietista; y la otra para los casos positivos detectados con hipertirotrópinemia (HC), ubicada en el Hospital Vall d'Hebrón de BCN y coordinada por los Dres. Enric Vicens-Calvet y Marian Albisu y que en la actualidad coordina el Dr. Diego Yeste. En el año 1985 el IBC firma un convenio con la Conselleria de Sanitat y Seguretat Social del Govern Balear para la realización del programa en los RN de las Islas Baleares, colaboración que continuaría hasta el 2006. Al año siguiente, en 1986, asume la dirección del IBC la Dra. Teresa Pàmols, que formaba parte del equipo del IBC desde su inicio, y había desarrollado su carrera trabajando en el ámbito de las aminoacidopatías

primero, y de forma más amplia, en las enfermedades metabólicas hereditarias. En 1993 la Diputación de Barcelona y el Hospital Clínic de Barcelona crean un consorcio, que denominan Corporación Sanitaria, para gestionar el Hospital Casa Maternitat y el IBC⁽³⁾.

Desde el inicio del Programa hubo una cierta informatización que permitió conocer el número de RN analizados, los centros maternos de donde procedían, las semanas de gestación, el peso, el inicio y tipo de alimentación. La introducción de esos datos al sistema informático estaba externalizada con la empresa Coremática, SA, y para ellos era necesario sacar las fichas de los RN fuera del laboratorio por lo que se perdía el control sobre ellas. En 1988 la Diputación de Barcelona hizo un concurso para la realización de un programa informático que se adaptara a las necesidades del Programa y fue adjudicado a la empresa de aplicaciones informáticas Limit4, empresa que ha sido la encargada de ir mejorando y adaptando el desarrollo informático a los importantes cambios del PCNC y que hasta la actualidad da cobertura al Programa. Durante el año 1992 se amplían los datos recogidos en la tarjeta del programa añadiendo el tipo de parto y la edad de los padres y a partir de ese momento se pudieron medir una serie de indicadores de calidad anuales que quedaron reflejados en *“El Cribatge de la Fenilcetonuria i l’Hipotiroidisme Congènit a Catalunya: Un milió de nadons analitzats”* (*“El cribado de la Fenilcetonuria y el Hipotiroidismo congénito en Cataluña: Un millón de niños analizados”*)⁽⁷⁾. Esta publicación fue fruto de un Seminari de Salut Pública realizado el 21 de enero de 1994, en BCN, en el que el Dr. Maya ofreció los siguientes datos: la dirección del PCNC había establecido 24 rutas distintas para visitar los centros maternos de toda Cataluña con el objetivo de hacer formación continuada sobre el Programa y sobre el proceso de extracción y envío de muestras al laboratorio; se estableció un control de la distribución de material a los

centros, del tiempo transcurrido entre el nacimiento y la toma de muestra y entre ésta y la llegada al laboratorio y conocieron el número de segundas muestras solicitadas, el número de RN a los que no se podía finalizar la totalidad de los análisis, así como el número de RN afectados por enfermedad y el número de RN normales para el PCN.

El número de RN analizados entre 1970 y 1993 fue de 1.014.797. Los primeros años, entre 1970 y 1981, se analizaban entre 20.000 y 25.000 RN exclusivamente de la provincia de BCN, a partir de 1982 la cifra fue aumentando al ampliarse la cobertura territorial, llegando al 99% de todo el territorio en el año 1990. En ese periodo la prevalencia del HC era de 1:2.033, algo más alta que la media nacional del momento (1:2.220) y la de la PKU 1:16.635, en consonancia con la media nacional^(7,8).

Como dato representativo de la evolución del PCNC destacar que, en 1983 con 63.383 RN, el número de segundas muestras solicitadas fue del 6% para dos enfermedades, y en 2019 con 62.041 RN analizados fue del 3,8% para las 24 enfermedades del Programa actual.

En 1996 el IBC se traslada de nuevo desde Collserola al recinto del Hospital Maternitat, su sede primera, pero debido a la desaparición del primer edificio, se ubica en un edificio prefabricado utilizado durante los Juegos Olímpicos de BCN, Edificio Helios III. Ese mismo año el equipo del IBC recibe el Premio Reina Sofía de investigación por sus trabajos "*Las anomalías cromosómicas y las enfermedades metabólicas hereditarias*"⁽⁹⁾.

La inclusión de la fibrosis quística (FQ) en el PCNC se produjo como consecuencia de la solicitud que planteó la Asociación Catalana de padres de niños con FQ al Parlamento Catalán en 1998. Tras casi un año de debates, el Parlamento aprobó que se iniciara su detección previa

realización de un programa piloto iniciado en septiembre de 1999. Los responsables de ponerlo en marcha fueron, además del Dr. Antonio Maya, el Dr. Ramón Prats Coll, desde la Dirección General de Salut Pública de la Generalitat, el Dr. Nicolás Cobos al frente de la Unidad clínica de FQ del Hospital Vall d'Hebron (que actualmente coordina la Dra. Silvia Gartner) y el Dr. José Luis Sécúli en la Unidad Clínica de Sant Joan de Deu (que actualmente coordina la Dra. María Cols). Posteriormente se incorporaría la Unidad de la Clínica Infantil Nen Jesus de Sabadell con las Dras. Montserrat Bosque García y María Teresa Marco Valls y en 1982 se trasladó al Hospital Parc Taulí de Sabadell y se unió el Dr. Oscar Asensio de la Cruz, su actual coordinador. Los estudios moleculares de las muestras en sangre seca pertenecientes a los niños afectados de FQ fueron realizados por la Dra. Teresa Casals en el Centro de Diagnóstico genético molecular, Fundación IDIBELL de BCN hasta diciembre de 2013⁽¹⁰⁾. A partir de esa fecha los realiza la Dra. Célia Bádenas en la Sección de Genética Molecular del Servicio de Bioquímica y Genética Molecular del Hospital Clinic de BCN.

EL PCN DE CATALUÑA EN EL HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA

En el año 2000 el IBC se incorpora al Hospital Clinic acogiendo a la mayoría de los facultativos en su plantilla profesional.

En la reestructuración del organigrama del Servicio de Bioquímica y Genética Molecular del Hospital Clinic, que realiza el Dr. Wladimiro Jimenez en 2006, se crea la Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC, dirigida por la Dra. Antonia Ribes Rubió, en sustitución de la anterior denominación de IBC, incorporando en ella tanto los recursos destinados al PCNC, como los destinados al diagnóstico de enfermedades metabólicas hereditarias.

En los años 2006 y 2007 se jubilaron el Dr. Antonio Maya Victoria y la Dra. María Puliol Olsina y con ellos se cierra el primer gran ciclo del PCN de Cataluña. Además, se deja de realizar el cribado de los RN de Baleares, que es asumido por el área de laboratorios del Hospital Son Dureta de esa CCAA.

En enero de 2005, un año y medio antes de la jubilación del Dr. Maya, se incorpora al laboratorio de cribado neonatal el Dr. José Luis Marín Soria para relevarlo y continuar con el programa. En ese tiempo, con la ayuda del Sr. José Ramón Hernández, Jefe de Proyectos y Sistemas del Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB) del hospital Clinic, se realizan una serie de mejoras en la tarjeta de recogida de datos, incluyendo un código de barras compartido entre tarjeta y papel de recogida de muestra para darle trazabilidad a la misma, en la informatización del laboratorio con nuevos terminales para la validación facultativa y el traspaso de resultados desde los analizadores al sistema informático del Programa. En la comunicación con los padres, tanto verbalmente cuando llamaban por teléfono, como a través de las cartas que se les enviaba (solicitud de segundas muestras, informe de normalidad e informe de detección positiva), en estos aspectos contribuyó el Dr. Frederic Borja, pediatra, que había ejercido en el Hospital de la Maternitat y tenía experiencia en la comunicación con los padres.

LA GRAN AMPLIACIÓN DEL PCN DE CATALUÑA

Hasta ese momento la evolución del PCNC había sido escasa (figura 1), pero a nivel nacional e internacional se había acumulado una gran experiencia y conocimiento en torno a las nuevas enfermedades con posibilidad de incorporarse a los programas de cribado. Durante el año 2008 se incorporó como Directora de los Programas Maternoinfantiles de la Agència de Salut Pública de Catalunya

(ASPCAT) la Dra. Mireia Jané, y tras varias conversaciones sobre el PCN de Cataluña, en los meses siguientes, propuso hacer un grupo de trabajo que, con un método riguroso y científico, preparara una propuesta para su ampliación. Tras dos años de trabajo intenso el grupo formado por Dra. Mireia Jané y M^a José Vidal de la ASPCAT, la Dra. Pilar Magrinyà del CatSalut y los Dres. Antònia Ribes, Teresa Pàmpol y José Luis Marín del Laboratorio de Cribado Neonatal de la Sección de Errores Congénitos del Metabolismo del Hospital Clinic, realizaron la redacción de un documento de consenso para la ampliación del PCN de Cataluña: “*Revisió del Programa de Cribratge Neonatal a Catalunya: antecedents i proposta d’ampliació*” (“*Revisión del Programa de Cribado Neonatal de Cataluña: antecedentes y propuesta de ampliación*”)⁽¹¹⁾, que finalizó en mayo de 2012. Los criterios tenidos en cuenta por el grupo para proponer la ampliación fueron: la incidencia de la enfermedad, el grado de recomendación y nivel de evidencia científica, la experiencia en otros países y los beneficios derivados del cribado de la enfermedad. Se propuso que la realización de dicha ampliación se llevara a cabo en tres etapas:

- a) En la primera se implementaría el cribado de los trastornos del metabolismo de los aminoácidos, de los ácidos orgánicos y de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.
- b) En la segunda etapa se propuso añadir el cribado de los síndromes falciformes: “*la llegada de inmigrantes procedentes de países donde su prevalencia es elevada ha hecho que Cataluña tenga actualmente una composición demográfica que hace altamente recomendable su cribado*”⁽¹¹⁾.
- c) En la tercera etapa, tras haber revisado la bibliografía científica, y con la participación de la Societat Catalana de Pediatria, se propuso incluir la deficiencia de biotinidasa, galactosemia e hiperplasia suprarrenal congénita al PCNC⁽¹¹⁾.

Figura 1
Evolución del PCN de Cataluña.



En enero de 2013, tras la adquisición de dos espectrómetros de masas en tándem, se amplió el PCNC hasta las 20 enfermedades metabólicas hereditarias (tabla 1), en sintonía con lo que se hacía en EEUU y Galicia, que amplió su Programa en el año 2000, y otras CCAA tras ellos. En esta ampliación fueron esenciales la Dra. Rosa López Galera, el Dr. Aleix Navarro Sastre, la Dra. Judit García Villoria y la Dra. Antonia Ribes Rubió.

Para la atención clínica de los RN con detección positiva de las enfermedades metabólicas la ASPCAT nombra como Unidades Clínicas Expertas a los Servicios de Neuropediatría de los Hospitales Vall d’Hebron (HVH) y Sant Joan de Deu (HSJdD), con las Dra. Mireia del Toro y la Dra. Ángeles García Cazorla al

frente de los equipos clínicos de cada una de ellas respectivamente y apoyadas por el Dr. José Antonio Arranz (HVH) y los Dres. Aída Ormazabal y Rafael Artuch (HSJdD) en el laboratorio.

Entre los años 2013 y 2017 el PCNC fue pionero en la implementación de diversas pruebas bioquímicas de segundo nivel, en la primera muestra de sangre en papel de los RN, realizadas para la detección de las enfermedades donde había un mayor número de falsos positivos: aminoacidopatías, acidurias orgánicas relacionadas con el metabolismo del propionato y fibrosis quística. Con la inclusión de estas pruebas se consiguió reducir la tasa de falsos positivos y de RN enviados a las Unidades Clínicas Expertas, aumentando así la eficiencia del PCNC. A nivel

Tabla 1
Enfermedades propuestas para la ampliación del PCN de Cataluña.

Enfermedades		Grado de recomendación	Técnica analítica	Beneficios del cribado
TRASTORNOS METABOLISMO AMINOACIDOS	Hiperfenilalaninemia / Fenilcetonuria	A I	MS/MS	Desarrollo neurológico normal
	Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce	A II	MS/MS	Mejora el pronóstico. Evita la aparición de secuelas irreversibles
	Tirosinemia tipo I	A II	MS/MS	Mejora el pronóstico. Evita la mortalidad por fallo hepático y el desarrollo de hepatocarcinoma
	Citrulinemia tipo I	B II	MS/MS	Mejora el pronóstico y disminuye la morbi-mortalidad
	Aciduria argininsuccínica	B II	MS/MS	Mejora el pronóstico y disminuye la morbi-mortalidad
	Homocistinúria	A 0,76	MS/MS	Mejora el pronóstico. Evita la aparición de secuelas irreversibles
TRASTORNOS METABOLISMO ACIDOS ORGANICOS	Aciduria glutárica tipo I	A I	MS/MS	Desarrollo neurologico normal en la mayor parte de los casos
	Acidemia isovalérica	A I	MS/MS	Desarrollo neurologico normal en la mayor parte de los casos
	Acidemia metilmalónica (Mut, Cbl A, CblB)	A II	MS/MS	Mejora el pronóstico y disminuye la morbi-mortalidad
	Acidemia metilmalónica (Cbl C, CblD)	A II	MS/MS	Mejora el pronóstico y disminuye la morbi-mortalidad
	Deficiencia de 3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa	A II	MS/MS	Mejora el pronóstico y disminuye la morbi-mortalidad
	Deficiencia de β-cetotiolasa	A II	MS/MS	Mejora el pronóstico y disminuye la morbi-mortalidad
	Acidemia propiónica	A II	MS/MS	Mejora el pronóstico y disminuye la morbi-mortalidad
TRASTORNOS METABOLISMO ACIDOS GRASOS	MCADD (deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)	A I	MS/MS	Evita la mortalidad. Pronóstico muy bueno con desarrollo normal.
	VLCADD (deficiencia d'acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)	A II	MS/MS	Mejora el pronóstico y disminuye la morbi-mortalidad
	LCHADD/TFPD (deficiencia de 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga / deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial)	A II	MS/MS	Mejora el pronóstico y disminuye la morbi-mortalidad
	CPT-1 (deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1)	B II	MS/MS	Mejora el pronóstico y disminuye la morbi-mortalidad
	CPT-2 (deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 2) / CACT (deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa)	B II	MS/MS	Mejora el pronóstico y disminuye la morbi-mortalidad
	MADD (deficiencia múltiple d' acil-CoA deshidrogenasas)	B II	MS/MS	Mejora el pronóstico de la forma tardía y disminuye la mortalidad. No evita la mortalidad de la forma neonatal.
	CUD (deficiencia en la captación celular de la carnitina)	B II	MS/MS	Evita la mortalidad. Pronóstico muy bueno con desarrollo normal.
OTRAS PATOLOGIAS ENDOCRINO-METABOLICAS	Hiperplasia suprarrenal congénita (forma clásica por deficiencia de 21 hidroxilasa)	B II	Inmunoanálisis + MS/MS	El tratamiento hormonal puede prevenir la pérdida salina y normalizar el desarrollo de los caracteres sexuales
	Anemia falciforme	A I	Electroforesis capilar / cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	Mejora el pronóstico y disminuye la mortalidad
	Galactosemia	A 0,88	Fluorescencia	Evita la aparición de secuelas irreversibles, reduce la mortalidad.
	Deficiencia de biotinidasa	A I	Espectrofotometria	Pronóstico muy bueno. Los niños tratados precozmente suelen permanecer asintomáticos

nacional ha sido el primer programa de cribado que ha incorporado de forma oficial este tipo pruebas en primera muestra de sangre.

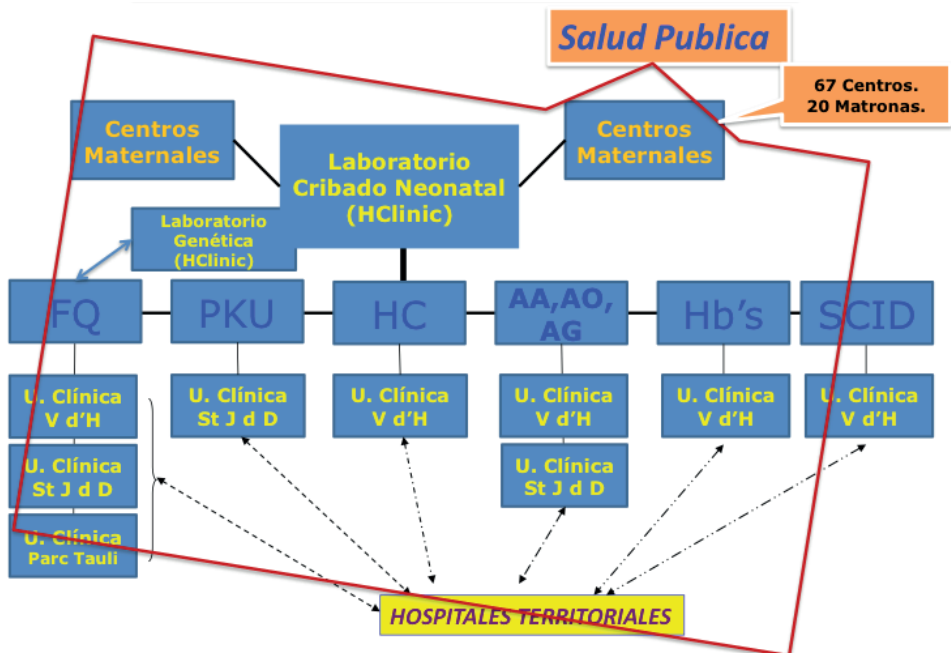
El siguiente paso en la ampliación del Programa se produjo en enero de 2015 con la incorporación de la enfermedad de células falciformes (ECF). Tras numerosas reuniones con la nueva Jefa del Servicio de Salud Materno-infantil de la ASPCAT, la Dra. M^a Rosa Fernandez Bardón y la Dra. Pilar Magriñá del Servicio catalán de Salud (CatSalut), y la realización de una prueba piloto de nueve meses de duración donde, junto a la Dra. Mar Mañú Pereira y el Dr. Josep Lluís Vives Corrons, de la Unidad de Eritropatología del Hospital Clinic, se analizaron 37.579 muestras de RN de 15 hospitales de nuestra CCAA. Este estudio fue financiado mediante un proyecto de investigación de “La Marató” de TV3. En el mismo se probaron las dos tecnologías más utilizadas para esta detección: la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) y la electroforesis capilar, eligiendo esta última para la realización de la detección de la ECF en el Programa. El laboratorio se reforzó con la contratación de la Dra. Sonia Pajares García y la Unidad Clínica Experta elegida para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta enfermedad fue la sección de Oncohematología pediátrica del HVH, dirigida por la Dra. Cristina Diaz de Heredia Rubio, con el Dr. Pablo Velasco Puyo en la atención clínica de estos RN, el Dr. David Beneitez Pastor, coordinador de la Unidad de enfermedades del hematíe y la Dra. Adoración Blanco, de la Unidad de Genética hematología del Departamento de Hematología como laboratorios de apoyo al diagnóstico.

La última ampliación del PCN de Cataluña hasta la actualidad, sucedió en enero de 2017 con el inicio de un estudio piloto prospectivo para la detección de la inmunodeficiencia

combinada grave (IDCG). Para poner en marcha las técnicas necesarias para hacer la detección, fue contratada la Dra. Ana Argudo Ramírez, se realizó una visita al Laboratorio del Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, dirigido por la Dra. Marie Audrain, de donde se importaron ideas y datos que facilitaron mucho el inicio de su detección. Los casos con detección positiva de IDCG se siguen en la Unidad de Enfermedades infecciosas e Inmunodeficiencias pediátricas, ubicada en el Hospital Vall d’Hebron de BCN, con el Dr. Pere Soler (jefe de la Unidad) y Andrea Martín al frente del estudio de estos niños. Tras el estudio piloto, la enfermedad pasó a formar parte del panel principal del programa⁽¹²⁾. La incorporación más reciente al Laboratorio de Cribado ha sido el Dr. Jose Manuel Gonzalez de Aledo que, entre otras actividades, ha mejorado notablemente el uso de la aplicación Collaborative Laboratory Integrated Reports (CLIR), optimizando la detección de las enfermedades metabólicas hereditarias del Programa.

La organización actual del Programa es amplia y compleja (figura 2) y bajo el paraguas de la actual Dirección de Programas Materno-infantiles de la Agència de Salut Pública de Catalunya, que coordina la Dra. Blanca Prats Viedma y donde desarrolla su labor la Dra. Laia Asso Ministrall, el Laboratorio de Cribado Neonatal actúa como núcleo de relación con todos los centros maternos de Cataluña, el laboratorio de genética para la FQ y las nueve Unidades Clínicas Expertas hacia donde se dirigen todas las familias con RN afectados de alguna enfermedad. Más de cuarenta facultativos del Sistema de Salud desarrollan su actividad parcial o totalmente alrededor de este Programa y tenemos nuevos retos, algunos muy ilusionantes, que sin duda sacaremos adelante con el esfuerzo de todos y en beneficio de la sociedad de la que formamos parte.

Figura 2
Organización del Programa de Cribado Neonatal de Cataluña.



RESULTADOS

Durante este periodo de vida asistencial, en el laboratorio de cribado neonatal, se han analizado las muestras de sangre en papel de 2.787.807 RN de los cuales 1.724 han sido diagnosticados de alguna de las 24 enfermedades que componen nuestro panel principal de detección, y 252 RN que han sido diagnosticados de alguna de las 22 enfermedades encontradas por diagnóstico diferencial de las primeras y que forman nuestro panel secundario de enfermedades (tablas 2 y 3). En total 1.976 RN diagnosticados que representan una prevalencia global de 1:1.617 RN afectados de alguna de las enfermedades incluidas en el PCNC y de 1:1.140 RN si se incluyen los hallazgos incidentales⁽¹³⁾ encontrados.

La enfermedad más prevalente en Cataluña es el HC (1:2.305), seguida de la ECF (1:3.156) hecho que nos indica la notable cantidad de familias que provienen del África subsahariana que viven en nuestra CCAA. La FQ es la tercera en prevalencia, aunque ha ido disminuyendo con el tiempo: en 2001 era de 1:5.041 y en la actualidad es de 1:7.112 RN. Es muy posible que el consejo genético y el mayor conocimiento de la enfermedad por la población hayan contribuido a ese descenso. La primera enfermedad con la que se inició el Programa, la PKU, tiene una prevalencia de 1:16.399, (casi idéntica que la publicada en 1995 y 1998^(7,8)), aunque si la contabilizamos junto a la hiperfenilalaninemia, su prevalencia aumenta hasta 1:8.850 RN. De todas las enfermedades metabólicas que se incluyeron al Programa con la

Tabla 2
Datos del Programa de Cribado Neonatal de Cataluña.

ENFERMEDADES PCN Cataluña 1969-2018		Año inicio	Periodo	RN analizados	RN diagnosticados
Hipotiroidismo congénito (HC)		1982	1982-2019	2.411.090	1.046
Fibrosis quística (FQ)		1999	1999-2018	1.458.059	205
Enfermedad de células falciformes (ECF)		2015	2015-2018	271.381	86
Inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG)		2017	2017-2018	130.884	1
TRASTORNOS METABOLISMO DE LOS AA	Hiperfenilalaninemia (HFA) ⁽¹⁾	1969	1969-2018	2.787.807	145
	Fenilcetonuria (PKU) ⁽¹⁾	1969	1969-2018	2.787.807	170
	Enfermedad jarabe de arce (MSUD)	2013	2013-2018	403.261	1
	Tirosinemia tipo I (TYR 1)	2013	2013-2018	403.261	4
	Citrulinemia tipo I (CIT 1)	2013	2013-2018	403.261	2
	Homocistinurias: clásica (CBS) y defectos de remetilación	2013	2013-2018	403.261	3
TRASTORNOS METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS	Acidúria glutárica tipo I (GA1)	2013	2013-2018	403.261	3
	Acidemia isovalérica (IVA)	2013	2013-2018	403.261	2
	Acidemias metilmalónicas sin Hcy (Mut, CblA, CblB)	2013	2013-2018	403.261	5
	Acidemias metilmalónicas con Hcy (CblC, CblD)	2013	2013-2018	403.261	6
	Deficiencia de 3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (HMG)	2013	2013-2018	403.261	1
	Deficiencia de β-cetotilasa (BKT)	2013	2013-2018	403.261	0
	Acidemia propiónica (PA)	2013	2013-2018	403.261	4
TRASTORNOS METABOLISMO ACIDOS GRASOS	MCADD (deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)	2013	2013-2018	403.261	22
	VLCADD (deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)	2013	2013-2018	403.261	9
	LCHADD (deficiencia de 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga) ⁽²⁾	2013	2013-2018	403.261	0
	TFPD (deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial) ⁽²⁾	2013	2013-2018	403.261	2
	CPT-1 (deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1)	2013	2013-2018	403.261	0
	CPT-2 (deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 2) ⁽³⁾	2013	2013-2018	403.261	0
	CACTD (deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa) ⁽³⁾	2013	2013-2018	403.261	1
	MADD (deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasas)	2013	2013-2018	403.261	1
	CUD (Deficiencia de captación celular de carnitina)	2013	2013-2018	403.261	5
TOTAL PANEL PRINCIPAL: 24 enfermedades					1.724

(1) Enfermedades que comparten los biomarcadores para su detección.

Tabla 3
Enfermedades que forman el panel secundario del Programa de Cribado Neonatal de Cataluña.

ENFERMEDADES PANEL SECUNDARIO (Diagnosticadas 1969 - 2018)	Nº Casos
Acidemia 3-metilglutacónica (3-MGA)	2
Aciduria arginosuccinica (AAS)	1
Alfa talasemia mayor	2
Beta talasemia mayor	5
Deficiencia isobutiril CoA deshidrogenasa (IBD)	1
Deficiencia de 3-Metil-Crotonil CoA Carboxilasa (MCC) del RN	15
Deficiencia de 3-Metil-Crotonil CoA Carboxilasa (MCC) MATERNA	4
Deficiencia acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) del RN	8
Deficiencia acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) MATERNA	1
Deficiencia de captación de carnitina (CUD) MATERNAS	7
Deficiencia de 2-cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada (BCKDH)	1
Deficiencia de enoil-CoA hidratasa de cadena corta (gen <i>ECHS1</i>)	1
Deficiencia de cofactor Dihidropterina reductasa (DHPR)	1
Deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH4)	2
Deficiencia metionina adenosil transferasa. Hipermetioninemia (MAT)	1
Deficiencias de vit B12 (maternas)	116
Deficiencias de vit B12 (RN)	15
Deficiencias de vit B12 mixtas (maternas y RN)	41
Deficiencia receptor transcobalamina	1
Enfermedad hemoglobina C	9
Enfermedad mitocondrial (SUCLA2)	1
Linfopenia idiopática	2
Síndrome de Di George	5
Inmunodeficiencia transitoria por quilotorax	2
Linfopenia transitoria	6
Tirosinemia tipo II	2
TOTALES ENFERMEDADES	22
TOTALES CASOS DIAGNOSTICADOS	252

Las enfermedades que comparten el mismo color las contamos como una porque comparten el mismo biomarcador para su detección.

llegada de la espectrometría de masas en tándem, la que mayor prevalencia tiene (1:18.330) es la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), pero si contabilizamos todas esas enfermedades que se detectan en el mismo proceso analítico, y por tanto comparten entre ellas el coste de su detección, entonces su prevalencia en nuestra población es la tercera en el ranking con 1:5.680 RN. Para las IDCG, hasta el momento de recoger los datos de este 50 aniversario se habían analizado 130.884⁽¹²⁾ y solo se había diagnosticado un RN, pero actualmente hay dos RN más diagnosticados y tratados de esta enfermedad con lo que su prevalencia ha subido hasta 1:74.285 RN.

CONCLUSIONES

El PCNC está acreditado desde el 2015 por la norma ISO 15189 y en continuo proceso de revisión y evolución: actualizando los valores discriminantes de cada biomarcador, trabajando en la puesta a punto de nuevas metodologías y en la búsqueda de nuevos biomarcadores de segundo nivel. Esto ha permitido aumentar el valor predictivo positivo (VPP) y disminuir la solicitud de segundas muestras.

Fruto de esa evolución cabe destacar que en el año 2019 el PCNC para las 24 enfermedades tuvo un VPP global de 54,49%: en siete no hubo ninguna detección positiva; en cuatro el VPP fue inferior al 20% y en trece fue superior, de las cuales seis tuvieron un VPP del 100%. Si contabilizamos los hallazgos incidentales el VPP global sube hasta el 64%. Para el grupo de las 20 enfermedades detectadas por espectrometría de masas (MS/MS) el VPP fue del 49,5%^(14,15). Las tasas de segundas muestras solicitadas para cada una de las enfermedades se encuentran todas en el nivel óptimo marcado por el Ministerio de Sanidad (<1%)⁽¹⁶⁾: en 19 fue inferior al 0.2% y en 5 fue de 0%.

AGRADECIMIENTOS

Además de los autores y de las personas que aparecen en este artículo, muchas otras han hecho posible la realización y consolidación de este PCNC. Les agradecemos su dedicación y compromiso a: Ángela Arias Navarro, Ana Arregui Crespo, Carlos Bonet Zaragoza, Tibor Cabré Graff, Esperanza Castejón, Nieves Castillo Martínez, Tatiana Collado Buzón, Jordi Chico Rovira, Cristina Cutillas Casado, Matilde Cutchet Llorens, Giovanna Delgado López, Cristina Elvira Oliva, Carmen Ferrer, Eduardo Flores Jimenez, Roser Francisco, Natalia Garcia Arranz, Dolors Gimbert, Carmen Martínez Carreira, Montserrat Milá Recasens, Laura Pacheco Serrano, Abraham Paredes Fuentes, Marta Parellada Vilaplana, Judith Pérez Fernandez, Yania Quintero de la Rosa, Esther Ramón Moreno, Neus Triviño Ros y a aquellas que hayamos olvidado mencionarlas.

BIBLIOGRAFIA

1. Texto manuscrito del Dr. Joan Sabater Tobella (30/06/1995).
2. Alonso-Fernández JR. Recordando a Antonio Maya. Los comienzos de la Tría Neonatal en España. Disponible en: <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.29898.72641>
3. Del cromosoma al gen. Libro conmemorativo del 25 aniversario del Institut de Bioquímica Clínica. Edición Diputación de Barcelona, 1995.
4. Begoña Raventos. Los abrazos largos. La Vanguardia, 20/02/2020.
5. Puliol M. Pruebas microbiológicas: metodología. En: Prevención de la subnormalidad. Salvat editores S.A. 1979.
6. Maya A, Puliol M. Programa de detección precoz o cribaje neonatal de Cataluña. En: Del cromosoma al gen.

Libro conmemorativo del 25 aniversario del Institut de Bioquímica Clínica. Edición Diputació de Barcelona, 1995. P 471-511.

7. Maya A. El cribratge de la fenilcetonúria i l'hipotiroidisme congènit a Catalunya: un milió de nadons analitzats. Presentació de resultats del primer milió de nadons a Catalunya i a les Illes Balears. *But Soc Cat Pediatr* 1995;55: 181-185

8. Maya A, Alonso JR. Prevención de alteraciones metabólicas congénitas en España. Documentos 44/88. Real Patronato de prevención e de Atención a Personas con Minusvalía. Madrid 1998.

9. Premio Reina Sofía 1996 de Investigación sobre Prevención de las Deficiencias. DOCUMENTOS 46/97 (Circulación institucional). Edita: Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía.

10. Gartner S, Cobos N, Casals T, Marín J, Hernández JM, Séculi JL *et al*. Cribado neonatal para la fibrosis quística en Cataluña. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(Espec Congr):12-13.

11. Informe de revisió del programa de cribratge neonatal de metabolopaties congènites a Catalunya: antecedents i

proposta d'ampliació. Disponible en: <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/1194>

12. Argudo-Ramírez A, Martín-Nalda A, Marín-Soria JL *et al*. First Universal Newborn Screening Program for Severe Combined Immunodeficiency in Europe. Two-Years' Experience in Catalonia (Spain).

13. Pajares S, López RM, Gort L, Argudo-Ramírez A, Marín JL, González de Aledo-Castillo JM *et al*. An incidental finding in newborn screening leading to the diagnosis of a patient with ECHS1 mutations. *Mol Genet Metab* 2020; 22, 100553.

14. Rinaldo P, Zafari S, Tortorelli S, Matern D. Making the case for objective performance metrics in newborn screening by tandem mass spectrometry. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2006;12(4):255-61.

15. Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: The Mayo Clinic experience (2004–2007). *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:585-592.

16. Sistema de informació del Programa Poblacional de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio, 2018.