

Revista Española de Salud Pública



MONOGRÁFICO SOBRE CRIBADO

Reseña del "Diccionari de Bioètica" (de la Generalitat de Catalunya, Departament de Salut).
9-10

Reseña del informe "Actividad de los programas de cribado neonatal en España. Revisión desde sus inicios hasta 2016" del Ministerio de Sanidad.
11-12

CRIBADO NEONATAL 14

Los programas de cribado neonatal en España y su impacto en la Salud Pública.
15-19

Medio siglo de cribado neonatal en España: evolución de los aspectos éticos, legales y sociales (AELS). Parte I, aspectos éticos.
21-42

Medio siglo de cribado neonatal en España: evolución de los aspectos éticos, legales y sociales (AELS). Parte II, marco legal.
43-56

Medio siglo de cribado neonatal en España: evolución de los aspectos éticos, legales y sociales (AELS). Parte III, aspectos sociales.
57-73

Los Programas de Cribado Neonatal en España. Ciencia, Investigación y Salud Pública, claves para su calidad y eficacia.
75-87

Métodos para la evaluación económica de programas de cribado neonatal.
89-101

El cribado metabólico del recién nacido como modelo asistencial de la medicina de precisión. Perspectiva desde la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM).
103-119

Evaluación y perspectiva de 20 años de cribado neonatal en Galicia. Resultados del programa.
121-135

El papel de la Salud Pública como clave del éxito del Cribado Neonatal en el País Vasco.
137-152

Resultados del cribado neonatal de Andalucía occidental tras una década de experiencia.
153-164

50 años del Programa de Cribado Neonatal en Cataluña.
165-179

Análisis de casos positivos de cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo en la Comunidad de Madrid.
181-195

Impacto de la inclusión de pruebas de segundo nivel en el programa de cribado neonatal de Cataluña y en otros programas internacionales.
197-219

Primer programa europeo de cribado neonatal para la inmunodeficiencia combinada grave: Experiencia de tres años en Cataluña.
221-233

Análisis de la implementación de un sistema de transporte unificado de las muestras de la obtención del resultado del cribado neonatal en Cataluña.
235-240

Análisis del grado de sospecha clínica en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa antes de la obtención del resultado del cribado neonatal en la Comunidad de Madrid.
241-249

Cribado neonatal del hipotiroidismo congénito.
251-264

Vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas cardíacas: la tetralogía de Fallot en la Comunitat Valenciana, 2007-2017.
265-276

Respuesta del laboratorio de cribado neonatal de Cataluña ante la pandemia por SARS-CoV-2.
279-285

Impacto de la pandemia por COVID-19 en el cribado neonatal de hipotiroidismo congénito.
287-293

Evaluación rápida del impacto de la crisis sanitaria generada por la epidemia de COVID-19 en los Programas de Cribado Neonatal en la Comunidad de Madrid: Programa de cribado neonatal de Enfermedades Endocrino-Metabólicas y Programa de detección precoz de hipoparatiroidismo en recién nacidos/os.
295-311

Inicio, evolución y situación actual de los Programas de Cribado Neonatal en España.
313-341

Programa portugués de cribado neonatal.
343-349

La organización del cribado neonatal en Italia: comparación con Europa y el resto del mundo.
351-359

CRIBADO DEL CÁNCER 360

"European Commission Initiative on Breast Cancer": Recomendaciones seleccionadas de cribado de cáncer de mama de las Guías Europeas.
361-370

Implicación de los profesionales de atención primaria en el programa de detección precoz de cáncer colorrectal del País Vasco.
371-381

Desigualdades de acceso a los programas de cribado del cáncer en España y cómo reducirlas: datos de 2013 y 2020.
383-410

Satisfacción hacia el programa de cribado de cáncer de mama de Barcelona por parte de las mujeres: Comparativa entre 2006 y 2016.
411-423

¿Aceptan las mujeres de la Comunidad Valenciana la auto-toma como forma de cribado de cáncer de cérvix?
425-442

Programa piloto de cribado poblacional de cáncer colorrectal en Castilla-La Mancha. Resultados parciales tras primera ronda: 2015-2018.
443-450

CRIBADO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS 14

La guía de cribado de la infección por el VHC en España. Un proceso interdisciplinar con enfoque de Salud Pública.
453-462

Registro español de cribado COVID-19 en gestantes asintomáticas.
463-486

MONOGRAPHIC ON SCREENING

Bibliographic review on "Bioethics dictionary" (edited by Generalitat de Catalunya, Health Department).
9-10

Bibliographic review on "Activity of neonatal screening programs in Spain. Review since its inception until 2016" report, edited by Health Ministry.
11-12

NEONATAL SCREENING 14

Neonatal screening programs in Spain And its impact on Public Health.
15-19

Half a century of newborn screening in Spain: evolution of ethical, legal and social issues (ELSIs).
Part I, ethical issues.
21-42

Half a century of newborn screening in Spain: evolution of ethical, legal and social issues (ELSIs).
Part II, legal system.
43-56

Half a century of newborn screening in Spain: evolution of ethical, legal and social issues (ELSIs).
Part III, social issues.
57-73

The neonatal screening programs in Spain. Science, research and Public Health, keys to their quality and effectiveness.
75-87

Cost-effectiveness methods of newborn screening assessment.
89-101

The metabolic newborn screening as a healthcare model of the precision medicine. Perspective from the Spanish Association for the Study of Congenital Errors of Metabolism (AECOM).
103-119

Evaluation and perspective of 20 years of neonatal screening in Galicia. Program results.
121-135

The role of Public Health as a key to the success of the neonatal screening program in the Basque Country.
137-152

Results of the neonatal screening on Western Andalusia after a decade of experience.
153-164

50 years of the Neonatal Screening Program in Catalonia.
165-179

Newborn Screening Program in the Community of Madrid: evaluation of positive cases.
181-195

Impact of the inclusion of second-tier tests in the newborn screening program of Catalonia and in other international programs.
197-219

First universal newborn screening program for severe combined immunodeficiency in Europe. Three-years' experience in Catalonia.
221-233

Analysis of the implementation of a unified transportation system of the neonatal screening samples in Catalonia.
235-240

Analysis of the degree of clinical suspect in patients with congenital adrenal hyperplasia by 21-hydroxylase deficiency before obtaining the result of the newborn screening program of the autonomous Community of Madrid.
241-249

Neonatal screening for congenital hypothyroidism.
251-264

Epidemiological surveillance of congenital heart defects: the Tetralogy of Fallot in the Valencian Region, 2007-2017.
265-276

Response of the Catalonia neonatal screening laboratory to the pandemic of SARS-CoV-2.
279-285

Impact of the COVID-19 pandemic on Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism.
287-293

Evaluation of COVID-19 emergency and state of alarm impact on Neonatal Screening Programs in Madrid: endocrine and metabolic disorders program and hearing program review.
295-311

Beginnings, evolution and current situation of the Newborn Screening Programs in Spain.
313-341

Portuguese Newborn Screening Program.
343-349

The Newborn Screening Program in Italy: Comparison with Europe and other Countries.
351-359

CANCER SCREENING 360

"European Commission Initiative on Breast Cancer": Selected Breast Cancer Screening Recommendations from the European Guidelines.
361-370

Involvement of the Primary Healthcare professionals in the Colorectal Cancer Screening Programme of the Basque Country.
371-381

Inequalities in access to cancer screening programmes in Spain and how to reduce them: data from 2013 and 2020.
383-410

Satisfaction with the breast cancer screening program in Barcelona: a comparison between 2006 and 2016.
411-423

Do women in the Valencian Community accept self-sampling as a form of cervical cancer screening?
425-442

Colorectal cancer screening pilot program in Castilla-La Mancha. Partial results after first round: 2015-2018.
443-450

INFECTIOUS DISEASE SCREENING 14

Guideline on hepatitis C testing in Spain. An interdisciplinary work with a Public Health approach.
453-462

Spanish registry of COVID-19 screening in asymptomatic pregnant.
463-486

Revista Española de Salud Pública

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado, 18-20

28071 Madrid, España

Teléfono 0034 91 506 4107

resp@sanidad.gob.es

www.mscbs.gob.es/resp

SITIOS WEB EN LOS QUE ESTÁ INCLUIDA CON EL TEXTO COMPLETO DE LOS ARTÍCULOS:

Scielo España: <http://scielo.isciii.es/scielo/php>

Biblioteca Virtual Scielo Salud Pública: www.scielosp.org

RECYT: <http://recyt.fecyt.es/>

Latindex: <http://www.latindex.unam.mx/>

CSIC-e-revistas: www.erevistas.cisc.es

Dialnet: <http://dialnet.uniroja.es/>

Redalyc: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/index.jsp>

Directory of Open Acces Journals: www.doaj.org

INDIZADA EN:

Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud

Cuiden

Medline/Index Medicus

SIIC Data Base

EMBASE/Excerpta Médica

Directorio Ulrich

Social Science Citation Index

NIPO papel: 133-21-108-1

NIPO en línea: 133-21-107-6

DEPÓSITO LEGAL: M-30904-2021



COMITÉ INSTITUCIONAL

JOSÉ MARÍA DE TORRES MEDINA

Director General de Salud Pública
y Ordenación Farmacéutica
ANDALUCÍA

CARMEN DURÁN PARRANDO

Directora General de Salud Pública
GALICIA

FRANCISCO JAVIER FALO FORNIÉS

Director General de Salud Pública
ARAGÓN

M^a ANTÒNIA FONT OLIVER

Directora General de Salud Pública
ISLAS BALEARES

JOSÉ JUAN ALEMÁN SÁNCHEZ

Director General de Salud Pública
CAÑARIAS

JOSÉ JESÚS GUILLÉN PÉREZ

Director General de Salud Pública y Adicciones
REGIÓN DE MURCIA

REINHARD WALLMANN

Director General de Salud Pública
CANTABRIA

MARÍA ÁNGELES NUÍN VILLANUEVA

Directora Gerente del Instituto
de Salud Pública y Laboral
COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA

JUAN JOSÉ CAMACHO PAREJO

Director General de Salud Pública
CASTILLA-LA MANCHA

ITZIAR LARIZGOITIA JAUREGUI

Directora General de Salud Pública y Adicciones
PAÍS VASCO

M^a DEL CARMEN PACHECO MARTÍNEZ

Directora General de Salud Pública
CASTILLA Y LEÓN

PELLO LATASA ZAMALLOA

Director General de Salud Pública, Consumo y Cuidados
LA RIOJA

XAVIER LLEBARIA SAMPER

Director de la Agencia de Salud Pública
CATALUÑA

RAFAEL COFIÑO FERNÁNDEZ

Director General de Salud Pública
PRINCIPADO DE ASTURIAS

ELENA ANDRADAS ARAGONÉS

Directora General de Salud Pública
COMUNIDAD DE MADRID

M^a PILAR GUIJARRO GONZALO

Directora General de Salud Pública
EXTREMADURA

OFELIA GIMENO FORNER

Directora General de Salud Pública y Adicciones
COMUNIDAD VALENCIANA

REBECA BENARROCH BENARROCH

Directora General de Sanidad y Consumo
CEUTA

JOSE LUIS CABANILLAS

Director General de Sanidad y Consumo
MELILLA



COMITÉ EDITORIAL

EQUIPO DIRECTIVO

PILAR APARICIO AZCÁRRAGA
Directora General de Salud Pública

PILAR CAMPOS ESTEBAN
Subdirectora General de Promoción,
Prevención y Calidad

M^a ARANZAZU LÓPEZ FRANCO
Editora jefe de la Revista Española de Salud Pública

EDITORES ASOCIADOS

M^a VICENTA LABRADOR CAÑADAS
Unidad de Programas de Cribado Poblacional.
Subdirección General de Promoción, Prevención y Calidad

MARTA MOLINA OLIVAS
Unidad de Sistemas de Información.
Plan Nacional sobre Drogas

**LUCÍA PILAR GARCÍA SAN MIGUEL
RODRÍGUEZ-ALARCÓN**
Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias

JUAN GÓMEZ SALGADO
Universidad de Huelva.
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

AURORA LIMIA
Unidad de vacunas.
Subdirección General de Promoción, Prevención y Calidad

CRISTINA BOJO CANALES
Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud.
Instituto de Salud Carlos III

MARTA SOLER SONEIRA
Centro Nacional de Epidemiología.
Instituto de Salud Carlos III

CARMEN TRISTÁN ANTONA
Unidad de Sistemas de Información.
Plan Nacional sobre Drogas

JOSÉ TUELLS HERNÁNDEZ
Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud
Pública e Historia de la Ciencia. Universidad de Alicante

EQUIPO DE REDACCIÓN

RUBÉN MARTÍN BRAVO
Diseñador y encargado del soporte técnico.
Técnico de Diseño Externo (TRAGSATEC)

JOSÉ IGNACIO CORTÉS RIVEIRO
Externo (TRAGSATEC)

LAURA MOLINERA GÓMEZ
Traductora.
Personal administrativo-Externa (TRAGSATEC)



COMITÉ CIENTÍFICO

YOLANDA AGRA VARELA

Subdirección General de Promoción, Prevención
y Calidad del Ministerio de Sanidad

GUILLEM LÓPEZ CASASNOVAS

Universidad Pompeu Fabra. Centro de Investigación
en Economía y Salud (CRES-UPF)

MIGUEL ÁNGEL ASENJO SEBASTIÁN

Miembro numerario de la Real Academia de Medicina
de Catalunya. Universitat de Barcelona

M^a ARANZAZU LÓPEZ FRANCO

Revista Española de Salud Pública.
Ministerio de Sanidad

JOSÉ RAMÓN BANEAGAS BANEAGAS

Medicina Preventiva y Salud Pública,
Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

M^a CONCEPCIÓN MARTÍN ARRIBAS

Instituto de Salud Carlos III

GREGORIO BARRIO ANTA

Escuela Nacional de Sanidad,
Instituto de Salud Carlos III, CIBERESP

JOSÉ MARÍA MARTÍN MORENO

Medicina Preventiva y Salud Pública,
Universidad de Valencia, Hospital Clínico Universitario

CRISTINA BOJO CANALES

Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud.
Instituto de Salud Carlos III

JOSÉ JOAQUÍN MIRA SOLVES

Psicología Social. Universidad Miguel Hernández

MIGUEL DELGADO RODRÍGUEZ

Medicina Preventiva y Ciencias de la Salud.
Universidad de Jaén

MARTA MOLINA OLIVAS

Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones.
Ministerio de Sanidad

JOSÉ-MANUEL FREIRE CAMPO

Salud internacional. Escuela Nacional de Sanidad,
Instituto de Salud Carlos III

RAFAEL NÁJERA MORRONDO

Profesor emérito de la Escuela Nacional de Sanidad.
Instituto de Salud Carlos III

FERNANDO JOSÉ GARCÍA LÓPEZ

Centro Nacional de Epidemiología,
Instituto de Salud Carlos III

MARTA NAVARRO GÓMEZ

Ministerio de Sanidad

JOAN GENÉ BADÍA

Consorci d'Atenció Primària de Salut Eixample (CAPSE).
Departamento de Salud Pública, Universitat de Barcelona

JOSÉ LUIS PEDREIRA MASSA

Ministerio de Sanidad

INÉS GÓMEZ ACEBO

Medicina Preventiva y Salud Pública. Departamento de
Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Cantabria

SALVADOR PEIRÓ MORENO

Àrea d'investigació en serveis de salut.
Centre Superior d'Investigació en Salut Pública (CSISP)

JUAN GÓMEZ SALGADO

Universidad de Huelva. Departamento
de Medicina Preventiva y Salud Pública

FERNANDO RODRÍGUEZ ARTALEJO

Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública
y Microbiología. Universidad Autónoma de Madrid

JESÚS GONZÁLEZ ENRÍQUEZ

Agencia de Evaluación y Tecnologías. ISCIII

JESÚS F. ROSEL REMÍREZ

Facultat de Ciències de la Salut,
Castelló de la Plana. Universitat Jaume I

BEATRIZ GONZÁLEZ LÓPEZ-VALCÁRCEL

Universidad de las Palmas de Gran Canaria. Departamento
de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión

TERESA SALVADOR-LLIVINA

Directora del Programa de Cooperación entre América Latina,
el Caribe y la Unión Europea en Políticas sobre Drogas (COPOLAD)

RAFAEL HERRUZO CABRERA

Universidad Autónoma de Madrid. Medicina Preventiva
y Salud Pública y Microbiología

CARMEN TRISTAN ANTONA

Subdirección de Promoción de la Salud y Vigilancia
en Salud Pública. Ministerio de Sanidad

MARIA VICENTA LABRADOR CAÑADAS

Subdirección General de Promoción, Prevención
y Calidad del Ministerio de Sanidad

JOSÉ TUELLS HERNÁNDEZ

Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud
Pública e Historia de la Ciencia. Universidad de Alicante

JOSÉ FÉLIX LOBO ALEU

Economía de la Salud.
Universidad Carlos III de Madrid

RESEÑAS BIBLIOGRÁFICAS

RESEÑA BIBLIOGRÁFICA

Diccionari de Bioètica

Generalitat de Catalunya, Departament de Salut. TERMCAT, Centre de Terminologia.

Editorial: Generalitat de Catalunya, Departament de Salut.
Con la col·laboració del Comitè de Bioètica de Catalunya.

Año de publicación: 2020

ISBN: 978-84-393-9957-5

Número de páginas: 221

Edición en línea: www.termcat.cat/ca/diccionaris-en-linia/271

Autores de la reseña:

Teresa Pàmpols Ros (Hospital Clínic de Barcelona),
Marta Sabater Berenguer (TERMCAT, Centre de Terminologia).

El *Diccionari de bioètica* es fruto de la iniciativa del Comitè de Bioètica de Catalunya, el organismo consultivo de la Generalitat de Catalunya que tiene como objetivo formular recomendaciones que ayuden a reflexionar sobre aquellos problemas que se presentan en el ámbito de la vida y de la salud, y ha sido elaborado conjuntamente con el TERMCAT, Centro de Terminología, organismo adscrito al Departament de Cultura, y el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

La bioética, como estudio plural e interdisciplinario de las implicaciones éticas que comporta el progreso en las ciencias de la vida y de la salud, es una materia nueva, que se construye a partir de una base terminológica muy diversa; por una parte, porque se utilizan términos procedentes de disciplinas muy diferentes, como la filosofía, el derecho, la biología, la medicina, la economía o la investigación; por otra parte, porque se utilizan términos con una larga historia y evolución que no siempre se han interpretado de la misma manera, y, por último, por el uso de los términos desde perspectivas morales o escuelas de pensamiento diversas. Era, por lo tanto, necesario disponer de un diccionario que recogiese la terminología utilizada en el ámbito de la bioética y que estableciese para cada término la definición más ampliamente aceptada.



El *Diccionari de bioètica* contiene 992 entradas que designan 699 conceptos, clasificados temáticamente de acuerdo con un árbol de campo articulado alrededor de once áreas generales:

- 1) Conceptos generales, con las subáreas siguientes: Principios y valores; Doctrinas y corrientes de pensamiento; Metodología; Textos básicos y declaraciones.
- 2) Derechos y deberes.

- 3) Atención sanitaria, con la subárea Relación asistencial.
- 4) Reproducción humana, con la subárea Reproducción asistida.
- 5) Final de la vida.
- 6) Células, tejidos y órganos, con las subáreas siguientes: Trasplantes y transfusiones; Clonación y Células madre.
- 7) Genética.
- 8) Investigación.
- 9) Salud mental.
- 10) Salud pública, con la subárea Vacunaciones.
- 11) Ecoética, con la subárea Ética aplicada a los animales.

Cada artículo terminológico incluye una o más denominaciones catalanas, equivalentes en castellano y en inglés, la definición y, a menudo, notas explicativas. Se trata de equivalentes de uso, recogidos de acuerdo con la documentación consultada y los conocimientos de los especialistas en el ámbito. La obra se completa con un índice temático en catalán, que permite consultar las denominaciones clasificadas por subámbitos y con dos índices alfabéticos, que permiten acceder al contenido de los artículos a partir de las denominaciones castellanas e inglesas.

La obra ha sido concebida como una herramienta de consulta para resolver las dudas terminológicas en el ámbito de la bioética de los profesionales de las ciencias de la salud y también de los estudiantes de estas disciplinas. Puede ser también de interés para todos los lectores que, como usuarios de la atención sanitaria, sientan curiosidad y quieran adentrarse en este campo del conocimiento.

El diccionario es fruto de un trabajo minucioso y de un profundo debate entre dos mundos, el de la bioética y el de la lengua. Como todo diccionario no es un producto acabado, quiere estar vivo, ayudar a discutir y a ser discutido, por lo que se tendrá que revisar periódicamente y espera sugerencias de mejora. No pretende ser un compendio de verdades sino un compañero esclarecedor de dudas. Se invita a los lectores a utilizar la terminología, a difundirla y a hacer llegar a los autores sus sugerencias de mejora o actualización a través del buzón de sugerencias del TERMCAT o directamente a través de la dirección electrónica informacio@termcat.cat. Como ejemplos de esta actitud constructiva ya se han introducido revisiones en la versión en línea en los términos *cribado genético*, *farmacogenética*, *medicina genómica*, *medicina de precisión* y *pruebas genéticas de acceso directo al consumidor*.

Teresa Pàmpols Ros
Hospital Clínic de Barcelona

Marta Sabater Berenguer
TERMCAT, Centre de Terminologia

RESEÑA BIBLIOGRÁFICA

Actividad de los programas de cribado neonatal en España. Revisión desde sus inicios hasta 2016 Elena Dulín Iñiguez.

Edita: Ministerio de Sanidad. Centro de Publicaciones

Lugar de edición: Madrid

NIPO: 133-21-061-6

Número de páginas: 421

Enlace: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/cribadoNeonatal.htm>

Autores de la reseña: Marta Navarro Gómez y María Vicenta Labrador Cañadas

El programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas representa uno de los principales programas preventivo-asistenciales de Salud Pública que forman parte de la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS). Esta prestación, dirigida a todos los recién nacidos en España, tiene como principal objetivo la detección precoz, diagnóstico y tratamiento en fase presintomática de estas enfermedades reduciendo la morbilidad del recién nacido.

La fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito fueron las primeras en incorporarse a los programas de cribado neonatal. Las nuevas tecnologías analíticas y especialmente la incorporación de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) a los laboratorios de cribado, favoreció la inclusión de otras enfermedades. Sin embargo, este hecho fomentó una mayor desigualdad entre los programas de las comunidades autónomas.

No fue hasta 2014 cuando el Ministerio de Sanidad mediante *Orden 2065/2014 de 31 de octubre* concretó la cartera básica común del SNS al establecer las siete enfermedades que los programas de cribado neonatal de todo el territorio debían incorporar a su cartera común: fenilcetonuria (PKU), hipotiroidismo congénito (HC), fibrosis quística (FQ), deficiencia de acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos

grasos de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo I (GA-I) y anemia falciforme (AF). Adicionalmente, algunas comunidades autónomas fueron incorporando la detección de otros trastornos dentro de sus carteras complementarias.

Este informe, elaborado por Elena Dulín junto con el Comité de la Calidad de la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE), es fruto de una permanente y estrecha colaboración de los responsables de los laboratorios de cribado neonatal y recientemente ha sido editado y publicado por el Ministerio de Sanidad.

Dada la relevancia de estos programas y su evolución en el tiempo, los autores presentan este sobresaliente trabajo que no solo describe detalladamente la conformación y evolución de los programas de cribado neonatal en España, sino que recopila todos los datos de actividad en cribado neonatal recogidos por la Sociedad Española de Bioquímica Clínica (SEQC) en el período que comprende desde 1985 a 2005 y por AECNE en el período comprendido entre 2006 a 2016, fecha esta última en la que se creó el Sistema de Información de cribado neonatal (SICN) como fuente oficial de información en el SNS.

De manera introductoria, el informe describe y detalla la evolución acontecida en estos programas a nivel organizativo y técnico. Por un lado, los autores destacan los cambios organizativos sufridos tras las transferencias de competencias en materia de sanidad a las comunidades autónomas repercutiendo en el número de laboratorios de cribado y en la distribución de la cobertura nacional. Por otro lado, se resalta la armonización de la estrategia de toma de muestra a lo largo de los años gracias, en parte, a la incorporación de la tecnología MS/MS y la mejora de la calidad analítica de los laboratorios avalada por programas de evaluación externa de la calidad.

El contenido principal del documento referido se centra en un informe de actividad de cada una de las enfermedades incluidas en los programas de cribado a nivel autonómico y nacional. Así, por enfermedad se incluye una descripción, el objetivo del programa, marcadores y procedimientos utilizados, año de

inicio del cribado en cada comunidad autónoma, indicadores de calidad del programa y casos detectados.

Un extenso anexo final completa este trabajo con información adicional sobre los puntos anteriormente expuestos.

En definitiva, este informe pretende dar a conocer la puesta en marcha de los Programas de cribado neonatal y los logros que, a lo largo de estos más de 50 años, se han obtenido con su implantación y desarrollo.

Es de recibo hacer un especial reconocimiento al esfuerzo realizado por Elena Dulín para la elaboración y presentación de este trabajo, así como a todos los profesionales que han compartido su conocimiento y han hecho posible los éxitos cosechados.

Marta Navarro Gómez
María Vicenta Labrador Cañadas

CRIBADO NEONATAL

ARTÍCULOS GENERALES SOBRE EL PROGRAMA

EDITORIAL**LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL EN ESPAÑA
Y SU IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA**

Elena Dulín Iñiguez (1), Iñaki Eguileor Gurtubai (2), Mercedes Espada Sáenz-Torre (1) y Teresa Pàmols Ros (1)

(1) Experta en cribado neonatal. Experta asesora de la Ponencia de cribado poblacional de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. Madrid. España.

(2) Experto en evaluación de la calidad del cribado neonatal. Experto asesor de la Ponencia de cribado poblacional de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

Cualquier referencia a los Programas de Cribado Neonatal (PCN) en España requiere comenzar por el reconocimiento obligado al Prof. Mayor Zaragoza. No sólo por su visión y trabajo pionero, al iniciar en 1968 los estudios poblacionales de investigación de fenilcetonuria, sino también por haber sabido aprovechar sus responsabilidades en la administración pública para dotar de los recursos necesarios para que los PCN se extendieran en España^(1,2).

Así pudo aumentar la cobertura, primer escollo para avanzar en los objetivos de un cribado poblacional. Actualmente, y desde hace varias décadas, la cobertura ha dejado de ser un problema pues los PCN proporcionan un acceso fácil, voluntario y gratuito que beneficia a toda la población de recién nacidos.

Los PCN, con su denominación de “prueba del talón”, se han convertido en un activo básico de las actividades preventivas que se realizan en el periodo perinatal. Además, aportan experiencias útiles para incorporar nuevas patologías al cribado neonatal y también a otros cribados poblacionales.

Los PCN son, sin duda, los programas de cribado de mayor éxito y más largo recorrido, pero llegar a la situación actual ha requerido

numerosos cambios para avanzar y adecuarse a retos muy diversos a lo largo de estas décadas.

En sus inicios se consiguió aumentar la cobertura mediante la apertura de centros de cribado a partir de laboratorios de hospitales, universidades y centros de investigación. Tras la aprobación de la Constitución en 1978, las comunidades autónomas (CCAA) empiezan a asumir las competencias en Salud Pública y las transferencias de recursos sanitarios, especialmente los asistenciales del INSALUD. Esta nueva organización administrativa hizo necesaria la adecuación de los centros existentes reduciendo, unificando y, en algunos casos, creando nuevos centros de cribado^(3,4,5,6).

Una vez conseguida la cobertura adecuada, y con el consenso unánime de cribar la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito, la decisión de ampliar las enfermedades a cribar se convirtió en el reto principal para los PCN. Durante décadas el ritmo de incorporación de enfermedades a los cribados estuvo marcado por la disponibilidad de nuevas tecnologías para su detección, así como las posibilidades de tratamiento.

La creencia de que un PCN es tanto mejor cuantas más enfermedades incluye, acentuó el énfasis en el cumplimiento de estas dos

condiciones para la introducción de una enfermedad en el cribado. Así se fueron incorporando los cribados de fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de biotinidasa, galactosemia, etc.

La introducción de la tecnología de espectrometría de masas en tándem (MS/MS) que permitía la detección de un numeroso grupo de enfermedades algunas de ellas todavía poco conocidas aumentó la distribución heterogénea de enfermedades cribadas en los PCN españoles. Con ella se puso en evidencia una oferta todavía más desigual en función de la comunidad autónoma de nacimiento^(7,8).

Por otra parte, se planteaban dudas sobre la efectividad de la forma de incorporar distintas enfermedades a los PCN con diferentes estrategias de extracción de la muestra, diferentes edades a la toma de muestra y en general, organizaciones de cribado y asistenciales muy diversas⁽⁴⁾.

La demanda de una intervención coordinada de las autoridades sanitarias por parte de los centros de cribado, sociedades científicas y asociaciones de afectados, que solventara las importantes diferencias existentes entre CCAA, asegurando una correcta prestación de los cribados neonatales en España fue finalmente acogida por el Ministerio de Sanidad⁽⁹⁾.

Así en los últimos 15 años se ha dispuesto de foros de encuentro con la participación de todas las partes interesadas en el cribado neonatal: administraciones sanitarias de las CCAA, sociedades científicas, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, expertos en laboratorio, salud pública y bioética, etc.

La disponibilidad del marco legislativo de la *Ley 33/2011 General de Salud Pública* y los *Reales Decretos 1030/2006* y *16/2012* relativos a las carteras de servicios del Sistema Nacional

de Salud (SNS) han permitido armonizar la sistemática de toma de decisiones. Con ello se ha dotado a los PCN de un sistema eficaz para la reducción de desigualdades, garantizando a toda la población de RN el acceso al cribado de todas aquellas enfermedades para las que se haya demostrado la eficacia clínica y el coste efectividad o que lo hagan en el futuro⁽¹⁰⁾.

Nuestra legislación, entre otros requisitos, además recoge y garantiza que para la realización del cribado se tendrán en cuenta los aspectos psicosociales y su integración en el sistema sanitario, la evaluación del programa por el comité de ética, el establecimiento de los procedimientos para su seguimiento y evaluación continuada y la aplicación de los criterios para determinar la indicación del análisis de manera que quede justificado y acreditado el beneficio individual⁽¹¹⁾.

Como en toda actividad de Salud Pública, medir para obtener información contrastada se convierte en la actuación básica imprescindible para evaluar la efectividad con la que cada PCN realiza su actividad.

Para ello ha sido necesario pasar de medir los parámetros elementales que tradicionalmente describen aspectos básicos de un PCN (por ejemplo, cobertura, número de enfermedades incluidas, número de detectados y su edad a la detección) al establecimiento del conjunto mínimo de datos que permiten precisar la calidad con la que se realiza cada PCN. Todo ello vinculado a un sistema de recogida de los datos que nutren eficazmente el sistema de información sobre los PCN en España⁽¹²⁾.

Sin embargo, la mera descripción de los parámetros que definen una actividad no permite verificar que esa actividad sea efectiva y cumpla los objetivos esperados. Los años dedicados a la evaluación de la calidad permitieron a los laboratorios de CN definir los criterios

objetivos que debían de cumplir para que sus resultados fueran fiables y, por tanto, permitir tomar la decisión sobre si un RN puede o no estar afectado por una enfermedad y dirigirlo a la Unidad Clínica de seguimiento⁽¹⁰⁾.

De igual forma los PCN necesitan disponer de unos criterios objetivos que permitan comprobar que resulta eficaz el conjunto de las actividades que se realizan para la detección del RN afecto. Para ello ha sido fundamental la aprobación del documento sobre *“Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud”*⁽¹³⁾. El cumplimiento de los criterios establecidos asegura la eficacia de los PCN, desde la recogida de la muestra hasta el diagnóstico, tratamiento y seguimiento por el sistema asistencial del RN afecto de una enfermedad objeto de cribado.

Con este marco legal, y definidos los indicadores y objetivos, el Sistema de Información del Programa Poblacional de Cribado Neonatal⁽¹⁴⁾ implantado, es una herramienta fundamental para conocer el cumplimiento de los objetivos de calidad y aporta información comparativa de todas las CCAA, básica para la mejora y armonización del conjunto de los PCN del SNS. Así se han podido identificar aspectos a mejorar en la estrategia de toma de muestra, transporte, comunicación de resultados, etc. que permiten reducir los tiempos de respuesta de cada una de las fases del cribado, mejoran la calidad de las muestras y, en definitiva, incrementan la eficiencia de los PCN.

El nivel de penetración e impacto de estos programas desde sus inicios hasta la fecha se puede estimar tomando como referencia los últimos datos publicados⁽¹⁵⁾, el número de recién nacidos, la cobertura de los programas y su tasa de detección⁽¹⁶⁾. Así podemos decir que en los más de dieciséis millones de recién nacidos que han sido analizados por los PCN

desde sus inicios, teniendo en cuenta solo las siete enfermedades incluidas en la cartera común básica del SNS se han detectado más de: 970 casos de fenilcetonuria, 6.800 casos de hipotiroidismo congénito, 620 casos de fibrosis quística, 180 casos de deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media, 8 casos de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga, 40 casos de acidemia glutárica tipo I y 380 casos de anemia de células falciformes.

Es decir, más del 33% de la actual población española ha sido beneficiada por unos programas de Salud Pública que tras más de 50 años de servicio se encuentran en disposición de seguir brindando un servicio básico a las nuevas generaciones.

Los dos volúmenes de este monográfico de la Revista de Salud Pública proporcionan una oportunidad excelente para dar a conocer la labor de los Programas de Cribado Neonatal (PCN) y su aportación a la Salud Pública española.

En este volumen se presentan experiencias de los centros de cribado neonatal españoles. Algunos incluyen respuestas ante la pandemia de COVID-19. Son un reflejo de cómo diferentes organizaciones han dado durante décadas servicio a las administraciones sanitarias responsables de la Salud Pública del país. Cada uno con sus condicionantes geográficas, comunicaciones, situaciones demográficas y económicas cambiantes.

En el segundo volumen se presentan artículos que aportan una visión general sobre la diversidad de actores partícipes en los PCN y de aspectos que deben de tenerse en cuenta para el correcto desarrollo de los PCN. Se puede apreciar su evolución de los últimos 50 años y se incluyen experiencias de países cercanos geográfica y culturalmente y que, sin duda, ayudan

a comprender mejor la importancia e impacto de los PCN en la Salud Pública, así como apreciar el impulso de superación y mejora que los ha marcado incluyendo la debida atención, no solo al desarrollo tecnológico, sino al de sus aspectos éticos, legales y sociales.

BIBLIOGRAFIA

1. Real patronato de educación y atención a deficientes. Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad. Madrid 1978.
2. Memoria del Real Patronato (1976-2001). Apoyo e intercambio en el área de las alteraciones metabólicas. Centro Español de documentación sobre Discapacidad. Depósito Legal: M.40.558-2001, p 70-74.
3. Boletín Oficial del Estado. Real decreto 2176/1978, de 25 de agosto por el que se encomienda al Ministerio de Sanidad y Seguridad Social la realización y gestión del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad. España: Boletín Oficial del Estado núm. 222 de 16-07-1978.
4. Prevención de Alteraciones Metabólicas Congénitas en España. Evaluación del funcionamiento de los Laboratorios de Tría Neonatal en España. DOCUMENTOS. 44/95. Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía, Diciembre de 1995: 17-87.
5. Maya A, Puliol M. Concepto de Cribaje Neonatal. Antecedentes Históricos. Programa de Detección Precoz ó Cribaje Neonatal de Cataluña y Baleares. En: "Del cromosoma al gen". Edita Diputació de Barcelona, 1995, p. 481-486.
6. Vicente E, Casas L, Ardanaz E. Origen de los programas de cribado neonatal y sus inicios en España. An. Sist. Sanit. Navar.2017; 40 (1).
7. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t. N° 2006/07.
8. Ramos Goñi JM, Serrano Aguilar PG, Espada Sáenz-Torres M, Posada de la Paz M. Coste-efectividad del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS N° 2006/21.
9. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre la situación de los Programas de Cribado Neonatal en España: propuestas de actuación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
10. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Madrid, 2010.
11. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. «BOE» núm. 159, de 4 de julio de 2007, páginas 28826 a 28848.
12. Dulín Iñiguez E, Cortés Castell E, Chamorro Ureña F, I. Eguileor Gurtubai, Espada Sáez-Torre M, Pàmpol Ros T, Remón Álvarez-Arenas J. Comisión de Errores Congénitos del Metabolismo. Co-autores: ALICANTE: Ballester I, Campello MJ. BADAJOZ: Sánchez J. BALEARES: Bellón J. BARCELONA: Maya A, Puliol M. CANARIAS: Barroso F. GRANADA: Cano A. MÁLAGA Gil F, Garriga MJ. MURCIA: Fernández A, González I. OVIEDO: Fernandez MC, González I, Rodríguez MC. PAMPLONA: Elso J, Rivero A. SANTANDER: Eguiraun A. SANTIAGO: Alonso JR. SEVILLA: Marchante C, Gayoso F, García MS. TALAVERA DE LA REINA: Barroso ML. VALENCIA: Cabello ML, García AM. VALLADOLID: Fernández I. ZARAGOZA: Juste G, Blasco C, Tamparillas M. Estado actual de los programas de cribado neonatal en España. Evaluación año 1999. Acta Pediátrica Española, Vol.59, N°9, 2001.
13. Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal 22/11/2013. Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales e Igualdad.

14. Sistema de información del Programa Poblacional de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal 20/03/2014. Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales e Igualdad.
15. Dulin Íñiguez E. Situación actual del cribado neonatal en España. Mesa Redonda: El Cribado Neonatal de los ECM. XII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Las Palmas de Gran Canaria. 18 al 20 de octubre de 2017.
16. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS. Programa de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de Evaluación. Año2018. Ministerio de Sanidad, 2020.

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 10 de noviembre de 2020

Aceptado: 17 de noviembre de 2020

Publicado: 26 de enero de 2021

MEDIO SIGLO DE CRIBADO NEONATAL EN ESPAÑA: EVOLUCIÓN DE LOS ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y SOCIALES (AELS). PARTE I, ASPECTOS ÉTICOS

Teresa Pàmpol Ros (1,10,11), Antonio Pérez Aytés (2,10), José Miguel García Sagredo (3,10), Aránzazu Díaz de Bustamante (4,10), Concepción Martín Arribas (5,11), Fernando José García López (6,11), Pilar Nicolás Jiménez (7,11), Elena Dulín Iñiguez (8) y M^a Vicenta Labrador Cañadas (9)

(1) Sección de errores congénitos del metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínico. Barcelona. España.

(2) Grupo de Investigación en Perinatología. Instituto de Investigación Sanitaria.Hospital La Fe. Valencia. España.

(3) Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España.

(4) Unidad de Genética. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid. España.

(5) Subdirección General de Investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

(6) Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

(7) Cátedra de Derecho y Genoma Humano. Universidad del País Vasco. País Vasco. España.

(8) Experta en cribado neonatal, asesora de la Ponencia de Cribado Neonatal de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. Ministerio de Sanidad. Madrid. España.

(9) Unidad de Programas de Cribado. Ministerio de Sanidad. Madrid. España.

(10) Comisión de ética de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH).

(11) Comité de Ética de la Investigación (CEI) del Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

El cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas tratables se inició en España el 1968, y durante el medio siglo que ha transcurrido desde entonces hemos vivido importantes cambios, políticos, sociales y tecnológicos. Esta serie, dividida en tres partes, analiza la evolución de los aspectos éticos (parte I), legales (parte II) y sociales (parte III) a lo largo de este período.

La parte I, aspectos éticos, objeto de este artículo, contempla la aplicación de los principios de la ética biomédica y de la ética de salud pública a los programas de cribado neonatal y los relaciona con los elementos básicos que los caracterizan y que son determinantes para la deliberación ética: el cribado neonatal es un cribado genético; únicamente una pequeña parte de la población sometida al cribado sufre las enfermedades y recibirá los beneficios de la intervención; se aplica a una población asintomática y vulnerable que no puede ejercer su autonomía y requiere protección; la evaluación de los resultados plantea desafíos; es una intervención de salud pública y como la mayoría de intervenciones sanitarias puede producir efectos adversos.

La evolución cronológica sitúa una primera etapa, entre 1968 y 2000, que se inicia con la publicación de los principios de Wilson y Jungner, el primer documento que contiene principios éticos aplicables al cribado neonatal e introduce criterios de decisión y de buena práctica en las políticas de salud pública. Una segunda etapa, entre 2000 y 2010, marcada por la irrupción de la espectrometría de masas en tándem, que promovió una súbita expansión de los programas y el debate ético consiguiente, con la revisión de los principios de Wilson y Jungner y la aparición de documentos y declaraciones relevantes en EE. UU., Europa y también España, con las primeras publicaciones sobre recomendaciones acerca de los aspectos éticos del cribado neonatal. Y una tercera etapa, entre 2010 y 2020, que contempla la incorporación de nuevos criterios a la implementación de los programas y los continuos desafíos tecnológicos con la secuenciación genómica del recién nacido en el horizonte.

Será muy importante para el futuro de los programas de cribado neonatal seguir desarrollando paralelamente a los desafíos tecnológicos los aspectos éticos, legales y sociales y que las autoridades sanitarias coloquen las enfermedades, no las tecnologías, en el centro, actuando en el mejor interés del niño, buscando un balance positivo de beneficios/riesgos, contemplando los principios de proporcionalidad, y el respeto por la autonomía y justicia, principios relevantes y ampliamente reconocidos para los cribados genéticos.

Palabras clave: Cribado neonatal. Prueba del talón. Cribado genético. Cribado neonatal de enfermedades raras. Cribado neonatal de enfermedades endocrino metabólicas. Aspectos éticos del cribado neonatal. Ética de salud pública. Principios de Wilson y Jungner. Aspectos éticos, legales y sociales (AELS).

Correspondencia:

Teresa Pàmpol

Sección de errores congénitos del metabolismo-IBC

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular

Hospital Clínico de Barcelona, sede Maternidad

C/Mejía Lequerica s/n, edificio Helios III, planta baja

08028 Barcelona, España

tpampol@clinic.cat

ABSTRACT

Half a century of newborn screening in Spain: Evolution of ethical, legal and social issues (ELSIs). Part I, ethical issues

Newborn screening for treatable diseases began in Spain in 1968. During this half century important changes political, social and technologic have occurred. Present work divided in three parts analyzes the evolution of ethical, legal and social issues (ELSIs), respectively Part I, Part II and Part III.

Part I, ethical issues is aimed to the consideration of principles of biomedical and public health ethics applied to newborn screening programs in relationship with its technical characteristics which are very relevant for ethical deliberation: newborn screening is a genetic screening; only a small number of newborns suffers disease included in the program and therefore will receive benefits; screening applies to asymptomatic and vulnerable newborns that cannot exert his/her autonomy and therefore must be protected; evaluation of results is challenging; as any public health intervention may have adverse consequences.

Chronological evolution states a first period 1968-2000 beginning with the principles of Wilson - Jungner, the first paper containing ethical principles that can be applied to newborn screening, introducing decision criteria and good practices in public health policies. A second period 2000-2010 markedly influenced by the emergency of tandem mass spectrometry that promotes a sudden expansion of programs and the consequent ethical debate, Wilson-Jungner principles are reviewed and appear relevant ethical documents in USA, Europe and also in Spain with the first's papers on ethical recommendations for screening programs. A third period 2000-2019 examines the incorporation of new criteria in programs implementation and the continuous technological challenges with newborn genome sequencing already in the horizon.

It will be very important for the future of the newborn screening programs the development of ethical, legal and social issues in parallel with technological challenges. And that health authorities places diseases and not technologies as central subject, acting in children best interest, looking for a positive balance of benefits/risks and observing the relevant and well acknowledged principles for genetic screening of proportionality, respect for autonomy and justice.

Key words: Newborn screening, Blood spot screening, Genetic screening, Rare disease screening, Ethical issues in newborn screening, Public health ethics, Wilson-Jungner criteria, Ethical, legal and social issues (ELSIs).

Cita sugerida: Pàmpol Ros T, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, Martín Arribas C, García López FJ, Nicolás Jiménez P, Dulín Iñiguez E, Labrador Cañadas MA. Medio siglo de cribado neonatal en España: evolución de los aspectos éticos, legales y sociales (AELS). Parte I, aspectos éticos. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 26 de enero e202101008.

INTRODUCCIÓN

Los programas de cribado neonatal (PCN) son actuaciones de salud pública que tienen como objetivo la identificación presintomática de trastornos congénitos tratables a fin de reducir su morbi-mortalidad y las posibles discapacidades asociadas. Tradicionalmente se han realizado para enfermedades endocrino metabólicas en muestra de sangre seca obtenida del talón del recién nacido, de ahí la denominación de “prueba del talón” o de “*blood spot screening*” en inglés, siendo a este tipo de cribado neonatal (CN) al que se refiere el presente artículo, sin embargo hoy en día se realiza también el cribado neonatal de la hipoacusia y está en estudio el de las cardiopatías congénitas si bien las reflexiones éticas que siguen les serían igualmente aplicables.

Los primeros cribados los iniciaron en España en 1968-1969 dos farmacéuticos bioquímicos, el Dr. Federico Mayor Zaragoza en la Universidad de Granada y Centro de Investigación de Alteraciones Moleculares y Cromosómicas (CIAMYC) y el Dr. Juan Sabater Tobella en el Instituto Provincial de Bioquímica Clínica de la Diputación de Barcelona (IBC). Su principal objetivo era la detección de la fenilcetonuria, una enfermedad metabólica hereditaria causante de una profunda discapacidad intelectual, que era, sin embargo, evitable si se detectaba en el periodo neonatal y se trataba mediante la restricción dietética de la fenilalanina. El cribado neonatal en España ha cumplido por lo tanto el medio siglo y hoy es buen momento para reflexionar sobre cómo ha evolucionado en todos sus aspectos.

Durante estos 50 años ha habido importantes cambios políticos, sociales y tecnológicos. De forma progresiva, los avances en la tecnología analítica y en los tratamientos, la introducción en los programas de un número creciente de enfermedades con características

muy distintas, el hecho de ser un cribado de enfermedades genéticas con las connotaciones que ello conlleva y las tendencias de la medicina y de la sociedad en general, contribuyeron a su evolución no solo en sus aspectos técnicos y organizativos, sino también en lo que concierne a la creciente relevancia de sus aspectos éticos, legales y sociales (AELS), internacionalmente conocidos como ELSIs, del inglés *Ethical, Legal and Social Issues*. El estudio de los AELS en el ámbito biomédico recibió un importante impulso de partida en 1990 cuando el Proyecto Genoma Humano destinó fondos específicos a su estudio. El propósito de este artículo es reflexionar acerca de su evolución en relación con el cribado neonatal en un entorno global tan cambiante.

La revisión de la evolución de los AELS constará de tres partes I, II y III que se presentarán en tres artículos. En este se presenta la parte I en la que se tratarán los aspectos éticos. En la parte II, el marco legal, dado que para garantizar la protección de derechos y libertades fundamentales las materias tratadas por la bioética tienen su reflejo inmediato en el ámbito jurídico, y en la parte III, los aspectos sociales, incluyendo instituciones y autoridades sanitarias, sociedades científicas y profesionales, padres, público en general y representantes de pacientes.

EVOLUCIÓN DE LOS ASPECTOS ÉTICOS

La bioética emerge en el contexto de la práctica clínica y la investigación que generalmente da prioridad a la autonomía individual, junto con la beneficencia, la no maleficencia y la justicia, lo que se ha venido a llamar los cuatro principios de la bioética. Sin embargo, a diferencia de la práctica clínica y de la investigación en seres humanos, la salud pública, que solo recientemente ha atraído el interés de la bioética pese a ser una actividad intrínsecamente moral,

se centra en el bien común, en el respeto por las personas y en la equidad. El objetivo de la salud pública es mejorar la salud y el bienestar de las poblaciones contempladas como colectividades, generalmente mediante intervenciones comunitarias, más que individuales. Vivimos en una sociedad moralmente pluralista, y es inevitable que los planteamientos morales entren en conflicto cuando se pretenden aplicar determinadas políticas públicas. La confrontación entre derechos individuales e intereses colectivos, el debate entre autonomía y obligatoriedad, la limitación de la confidencialidad y la privacidad frente a la necesidad de acceder o compartir información, las decisiones sobre la distribución de recursos sobre la bases de la equidad, la justicia, y también la eficiencia y la utilidad, están en la base de numerosos conflictos morales frecuentes en el ámbito de la salud pública, que parecen requerir un marco ético de deliberación diferente al aplicado en la práctica clínica para la toma de decisiones^(1,2).

En medicina, la relación médico paciente es el centro del escenario, en cambio, en el desarrollo e implementación de una intervención de salud pública hay una relación e interacción entre muchos profesionales y miembros de la comunidad, así como con agencias gubernamentales. La ética aplicada en salud pública debe ser capaz de razonar sobre aspectos sociales, políticos y contextos culturales, por lo cual puede nutrirse de otros marcos bioéticos relevantes como la ética de los cuidados, la casuística, la ética feminista, la ética de la virtud y la ética utilitarista⁽¹⁾.

Al mismo tiempo, los proveedores de intervenciones de salud pública a menudo son los gobiernos en lugar de los profesionales. En la ética de la salud pública es un elemento capital el mandato moral de asegurar y proteger la salud de la población, lo cual puede exigir actuaciones de las autoridades para garantizarla

y simultáneamente evitar potenciales abusos. Para establecer si una actuación de salud pública está justificada se han propuesto cuatro principios: primero, el principio de daño, el principio fundamental de la ética de salud pública en una sociedad democrática que trata de evitar un daño pero a costa de infligir otro y que justifica que un gobierno o la autoridad en salud pública pueda realizar acciones que restrinjan la libertad de los individuos o grupos en tanto que es necesario para prevenir daños a terceros; segundo, el principio de menor restricción o coerción, según el cual toda la fuerza de la autoridad estatal y el poder debe reservarse para circunstancias excepcionales y los métodos más coercitivos únicamente emplearse cuando los menos coercitivos han fallado (p. ej., educación, facilitación, discusión, etc.); tercero, el principio de reciprocidad, en el sentido de que el cumplimiento de las exigencias de salud pública pueden imponer cargas a los individuos que deben ser compensadas; y, cuarto, el principio de transparencia, que implica que todos los agentes legítimos deben tener la oportunidad de involucrarse en el proceso de la toma de decisiones, libres de interferencias políticas y coerción por el predominio de intereses específicos⁽³⁾.

Más recientemente, se han postulado otros principios más generales para la ética de la salud pública, que no sustituyen a los anteriores sino que se sitúan en un plano más general y teórico: los principios del bien común -bienes colectivos que no pueden subdividirse en beneficios privados individuales porque van más allá ya que se comparten colectivamente a un nivel fundamental-, de la equidad -la desigualdad social tiene efectos adversos sobre la salud, lo que exige que las personas que pueden padecer inequidad reciban recursos desproporcionados para equilibrar la balanza-, del respeto hacia las personas -la ética de la salud pública se preocupa por los derechos, la libertad y otros intereses tanto de los individuos

como del bienestar de la población en general, lo que significa que deben participar en las decisiones que les afectan, del mejor modo posible- y una buena gobernanza -que no es en sí un principio ético, pero supone que los mecanismos de gobernanza rindan cuentas, sean transparentes, cuenten con el involucramiento de la comunidad y estén abiertos al escrutinio público⁽⁴⁾.

Por lo tanto, en el caso de los programas de cribado neonatal habría que considerar principios que son específicos de la ética de salud pública: la maximización de la salud de la población (el utilitarismo), la eficiencia y la proporcionalidad⁽⁵⁾ y el anteriormente citado de transparencia⁽⁴⁾. Y el respeto hacia las personas que no pueden decidir por sí mismas, como sucede con los niños pequeños, supone que sea el Estado quien tenga la obligación de protegerlos y promover los intereses que tengan a largo plazo en el campo de la salud. Habitualmente, habrá más necesidades sanitarias que recursos para satisfacerlas, por lo cual existe un deber moral de usar los escasos recursos de salud de acuerdo con el principio de eficiencia, es decir conseguir los mayores resultados de salud para el mayor número de personas (la esencia de la llamada ética utilitarista), lo cual demanda tomar decisiones basadas en la evidencia y la adecuada relación de costes-beneficios, que son materias complejas. Cuando el cribado se ofrece en el contexto de los cuidados financiados con recursos colectivos, debe justificarse en términos de justicia distributiva, el principio aplicado al bien común que establece un repartimiento proporcional y un uso adecuado de recursos. El principio de proporcionalidad demanda sopesar y equilibrar el bienestar y la libertad individual respecto a los beneficios colectivos de la salud pública a fin de que la intervención se realice de forma proporcionada. El principio de proporcionalidad también se ha definido como el principio según el cual los riesgos de una actuación sanitaria no deberían

ser superiores a los beneficios de dicha actuación. En todos los cribados poblacionales son temas centrales el consentimiento explícito de quienes son invitados a participar (autonomía), el balance favorable para los que acceden al cribado (proporcionalidad) y su justificación en términos de justicia distributiva (justicia).

Elementos técnicos básicos que caracterizan el cribado neonatal y que son determinantes para la deliberación ética. Para reflexionar sobre la aplicación de estos principios éticos al cribado neonatal es relevante considerar en primer lugar unos elementos técnicos básicos que lo caracterizan y que son determinantes para la deliberación ética:

a) El CN es un cribado genético: El cribado neonatal de la fenilcetonuria representó una nueva e importante conexión entre genética y salud pública. La gran mayoría de enfermedades objeto de los programas actuales de cribado neonatal son enfermedades genéticas mendelianas y, debido a ello, los programas tienen internacionalmente las consideraciones éticas, legales y sociales de los cribados genéticos. El objetivo primario del cribado neonatal es identificar precozmente la enfermedad en el recién nacido asintomático a fin de implementar una terapia preventiva, pero, como cribado genético, siempre ha incluido un elemento atípico y secundario, esto es, la obtención de información relevante para decisiones reproductivas y por lo tanto de utilidad para la familia. El hecho de que se trate de un cribado genético implica la necesidad de proteger a los participantes frente a la estigmatización/discriminación debido a la información genética, el respeto al derecho a saber y al derecho a no saber y el derecho a acceder al asesoramiento genético.

b) Únicamente una pequeña parte de la población sometida al cribado sufre las enfermedades y recibirá los beneficios de la intervención: Según datos del Ministerio de Sanidad⁽⁶⁾, en el

año 2018 accedieron al programa de cribado neonatal 372.769 recién nacidos. En 366 de ellos se detectó una de las siete enfermedades incluidas obligatoriamente en el programa (hipotiroidismo congénito (HC), fibrosis quística (FQ), anemia falciforme (AF), fenilcetonuria (PKU), deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media(MCAD), deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga (LCHAD) y aciduria glutárica tipo I (GA-I) y su tratamiento precoz les habrá salvado la vida o evitado severas discapacidades, pero para los 372.403 recién nacidos restantes el programa no solo no les habrá representado ningún beneficio, sino que muchos de ellos habrán sufrido las molestias inherentes a necesarias repeticiones analíticas, resultados anómalos, falsos positivos o medicalización innecesaria. En este sentido, cabe señalar que se remitieron a los centros clínicos de diagnóstico y tratamiento 1.589 recién nacidos que resultaron positivos al finalizar las pruebas de cribado, pero solo en 366 de ellos se confirmó el diagnóstico. El informe citado⁽⁶⁾ se centra en las siete enfermedades incluidas en la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) pero hay comunidades autónomas que incluyen en sus programas otras enfermedades adicionales, por lo que el número de recién nacidos a los que se ha detectado alguna enfermedad seria en realidad superior a 366, teniendo en cuenta datos epidemiológicos podría estimarse en unos 20 recién nacidos más.

Hay una base de valores cívicos: mutualidad, reciprocidad y solidaridad (valores que tienen que ver con justicia), que contribuyen a fundamentar el CN⁽⁷⁾. No se puede justificar en el mejor interés del niño en sentido individual, sino haciendo una interpretación colectiva desde una visión de promoción de la salud y de la salud pública, porque el beneficio para los niños afectados, las familias, y la sociedad en su conjunto es elevado, pero hay que evitar perjuicios para los recién nacidos no afectados.

c) Se aplica a una población asintomática y vulnerable que no puede ejercer su autonomía y requiere protección: Dado que el destinatario del cribado no puede ejercer su autonomía, serán los padres o tutores, ejerciendo sus derechos y obligaciones como tales, los que por representación decidan sobre la participación. Hay dos modelos de participación en los programas, “*opt-out*” o exclusión voluntaria, que significa que se aplica el programa a menos que los padres especifiquen su negativa y “*opt-in*” o inclusión voluntaria, en el que se pregunta específicamente a los padres verbalmente o por escrito si están de acuerdo en la participación. El respeto a la decisión de los padres del modelo “*opt-out*” podría entrar en conflicto con los principios de beneficencia/no maleficencia si los padres decidiesen que su hijo no participara en un programa para detectar enfermedades tratables, porque ello podría privar al niño de los beneficios del tratamiento. Por este motivo en algunos países se establece la obligatoriedad legal de acceso, así el cribado neonatal es obligatorio por ley en 47 de 50 estados en EE.UU.⁽⁸⁾ y en 17 de 35 países de Europa si bien la no aceptación de los padres no recibe penalización⁽⁹⁾. La obligatoriedad de acceso en EE.UU. se basa en la doctrina legal *Parens patriae* que da a los Estados el derecho de asumir ciertas responsabilidades de los padres si ello beneficia al niño y la sociedad. Sin embargo, en la mayoría de Estados, los padres pueden rehusar el cribado neonatal por razones religiosas o filosóficas⁽¹⁰⁾. En España, es obligatorio ofrecerlo en los programas de atención al recién nacido del SNS, pero el acceso es voluntario. Debe resaltarse que, en los países en que es voluntario, la cobertura de los programas está muy cerca del 100%. Los Estados/países que promueven la obligatoriedad se basan en la aserción de que la sociedad tiene la obligación de promover el bienestar del niño y también en un modelo llamado de “emergencia de salud pública” para identificar trastornos que requieren atención inmediata a fin de evitar la morbilidad. Pero a finales de los 60 con la introducción de la espectrometría

de masas en tándem y la consiguiente inclusión en los programas de enfermedades con historia natural todavía poco conocida y evidencias menos concluyentes de tratamientos preventivos con efectividad clínica se pasó a considerar un modelo de “servicio de salud pública” que implica identificar trastornos que no requieren terapia inmediata o para los cuales la terapia no está bien establecida⁽¹¹⁾. Lo cual llevó a reexaminar la obligatoriedad de acceso, cobrando mayor relevancia la necesidad de mejorar la información a los padres y la oportunidad de la obtención del consentimiento informado.

La voluntariedad de acceso a las pruebas genéticas y a los cribados genéticos está recogida en el Protocolo adicional al Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina, concerniente a las pruebas genéticas con propósitos sanitarios, del Consejo de Europa, y en nuestra *Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica* (véase Parte II Marco legal, de este artículo).

El camino para proteger simultáneamente los principios de autonomía y beneficencia/no maleficencia es la incorporación del programa 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 por escrito o verbal, si lo ha autorizado el comité de ética que debe revisar el programa.

d) La evaluación de los resultados plantea desafíos⁽¹²⁾:

- Resultados falsos negativos y falsos positivos. La sensibilidad y la especificidad de la prueba de cribado son esenciales porque se aplica tanto a sanos como a enfermos. Aunque los falsos negativos se han conseguido minimizar, los falsos positivos son inevitables ya que una de las condiciones para evitar los falsos negativos

es extremar la sensibilidad. Para las enfermedades con prevalencias muy bajas la epidemiología demuestra, además, que el valor positivo predictivo descende porque en la fórmula de cálculo interviene dicha prevalencia. El valor predictivo positivo para muchas pruebas de cribado está generalmente entre 1% y 10%, lo cual significa que, por cada niño afectado identificado, de 10 a 100 niños no afectados presentarán un resultado falso positivo^(13,14). Minimizar los falsos positivos es un aspecto clave porque tienen costes adicionales y un importante impacto psicosocial (ansiedad, depresión, disfunción paternofilial). En los programas actuales, la baja prevalencia de un trastorno no es un criterio de exclusión, con ello se consigue no discriminar enfermedades raras que pueden tener prevalencias ultra bajas, asumiendo los costos analíticos adicionales y trabajando para disminuir los falsos positivos con segundos marcadores o un cribado en dos pasos, así como para amortiguar su impacto psicosocial. Como veremos en la Parte III aspectos sociales en su apartado Instituciones y autoridades sanitarias, en España los criterios de decisión para la inclusión en los programas de cualquier enfermedad son la efectividad clínica y el coste-efectividad de su cribado, criterios que son consecuentes con el principio de eficiencia de la ética de salud pública. Es cierto que en el caso de enfermedades con muy baja prevalencia el coste-efectividad puede verse comprometido y a veces se calcula agrupando enfermedades, pero nunca en detrimento de que para la enfermedad en cuestión se cumplan los requisitos de intervención eficaz, la prueba de cribado cumpla los requisitos analíticos pertinentes, los efectos adversos para la población no afectada sean mínimos y se disponga de los servicios adecuados para atender los afectados. Es igualmente cierto que definir el umbral de relevancia clínica es difícil. La mayoría de las enfermedades incluidas en los programas actuales tienen prevalencias muy bajas^(14,15) y se encuadran en la categoría de enfermedades raras, por lo que los programas de

cribado neonatal están incluidos entre los objetivos de la Estrategia de Enfermedades Raras del SNS⁽¹⁶⁾.

- Resultados ambiguos o de significado incierto. Por ejemplo, los resultados de niveles anómalos de metabolitos detectados mediante espectrometría de masas en tándem con significado clínico incierto generan ansiedad y el niño es percibido como no enfermo, pero no totalmente sano. Se les llama *waiting patients* o pacientes en espera^(17,18).

- Sobrediagnóstico. Se plantea cuando mediante el cribado se diagnostica a una persona de una enfermedad que podría no dar síntomas a lo largo de su vida o cuando conocer de una manera precoz el diagnóstico no modificará el curso de su enfermedad. Por ejemplo, un 25% o más de los recién nacidos diagnosticados de MCAD mediante el CN serán asintomáticos. La penetrancia para un individuo concreto de los genotipos asociados a enfermedad es a menudo incompleta, por lo cual el cribado para la mayoría de enfermedades genéticas identificará individuos que estarían bien siempre o durante muchos años si el trastorno o la enfermedad no hubiese sido detectada. Plantean asimismo conflictos éticos aquellas enfermedades para las que se detectan conjuntamente las formas infantiles graves junto con formas de presentación juvenil o adulta como por ejemplo la enfermedad de Pompe y la adrenoleucodistrofia ligada al X^(19,20), lo cual es éticamente controvertido. Hay un consenso internacional en no buscar enfermedades genéticas en menores asintomáticos para enfermedades de inicio tardío y diferirlo hasta que se pueda actuar medicamente o el menor sea suficientemente maduro para decidir por sí mismo si quiere acceder a la prueba genética^(21,22).

- Hallazgos incidentales. Se refiere a la identificación de hallazgos encontrados en una persona durante una investigación o en la práctica

clínica que están fuera de los objetivos del estudio, pero que tienen importancia para su salud o la toma de decisiones reproductivas. Hay un consenso importante tanto en investigación como en el contexto asistencial en que, si un resultado incidental es analíticamente válido y útil para la persona, en este caso el recién nacido, en tanto que pueda recibir una intervención clínica inmediata, el resultado debe revelarse, pero no deben revelarse los de significado incierto y beneficio neto improbable. También hay un importante consenso en que, en el cribado neonatal, si la información es relevante para la salud del niño o de la madre, debe darse a los padres la posibilidad de ser informados siempre y cuando ello sea compatible con la normativa aplicable en general y, en particular, con el derecho a la protección de datos y a la intimidad. El ejemplo más evidente de hallazgo incidental en el cribado neonatal es la detección de recién nacidos heterocigotos. El problema ético se plantea en tanto que este hallazgo no implica una intervención inmediata sobre el recién nacido dirigida a la mejora de su salud y no forma parte del objetivo del programa; sin embargo, el resultado puede generar ansiedad o estrés en los padres por la obtención de un resultado “anómalo”, por la dificultad en distinguir entre portador y afectado y porque puede poner de manifiesto una paternidad discordante. No obstante, ofrece la posibilidad de extender a la familia el consejo genético y es una información sanitaria relevante que han descubierto los proveedores de servicios sanitarios respecto a su hijo. El conflicto está en el balance entre beneficios y riesgos y entre el interés de los padres respecto al conocimiento de la información y los derechos del hijo (fundamentalmente el derecho a no saber, que se verá comprometido en el futuro). Para conjugar todos los derechos e intereses y atender el balance entre beneficios y daños, el camino es anticipar y comunicar, es decir informar a los padres, antes de acceder al cribado, de la posibilidad de descubrir

incidentalmente el estado heterocigoto de su hijo e invitarlos a decidir si quieren conocer o no el resultado, acompañar de consejo genético la comunicación del resultado y que el comité de ética supervise el proceso.

e) El cribado neonatal es una intervención de salud pública y como la mayoría de sus intervenciones puede producir efectos adversos. Intuitivamente pensamos que el cribado, en tanto que nos lleva a una detección precoz y tratamiento siempre será beneficioso; sin embargo, la célebre frase de Sir Muir Gray “*Todos los programas de cribado hacen daño. Algunos también hacen el bien y de ellos, algunos hacen más bien que daño a un coste razonable*”⁽²³⁾ ilustra muy bien que la idea puede pecar de ingenua. La publicación de Sir Muir Gray tiene como tema el cribado de cáncer en el Reino Unido, pero expone muy gráficamente la importancia de maximizar los beneficios y minimizar los daños en un programa de cribado. El equilibrio entre beneficios y daños o riesgos es un concepto clave en las definiciones actuales de cribado poblacional y son muy claros los requisitos éticos de que los beneficios deben superar a los riesgos⁽²⁴⁾.

EVOLUCIÓN CRONOLÓGICA DE LOS ASPECTOS ÉTICOS

1968-2000. El cribado neonatal en las políticas de salud pública y la publicación de los principios de Wilson y Jungner. El primer documento que podría considerarse que contiene principios éticos aplicables al cribado neonatal, aunque no esté específicamente formulado para un cribado pediátrico, es el estudio que la OMS encargó a Wilson y Jungner en 1968 y que se ha convertido en un clásico en salud pública⁽²⁵⁾. Se refiere a los cribados de población en general como método para combatir las enfermedades. Los autores reconocían que la idea de su detección precoz y tratamiento era intrínsecamente sencilla, pero el camino para hacerlo con éxito y sin

causar daño a los que no necesitan el tratamiento distaba mucho de serlo. En este documento de 163 páginas hay únicamente un párrafo en el que se cita que entre los años 1962-1963 ya habían accedido al cribado para la fenilcetonuria más de 400.000 recién nacidos.

Los diez principios de Wilson y Jungner introducen criterios de decisión y de buena práctica para los cribados poblacionales en general, ver [tabla 1](#) y si reflexionamos sobre ellos veremos que ofrecen pautas que serían coherentes con el respeto a los principios de la bioética en la práctica clínica y en la salud pública, especialmente con los de beneficencia, no maleficencia, maximización de la salud y eficiencia. El mensaje principal es “*cribar solo si puedes tratar efectivamente*” ya que, de acuerdo con el principio de *primum non nocere*, si no hay ventajas para el paciente, alertándole de una enfermedad o trastorno para la que no se ha demostrado que exista un tratamiento, se le puede causar daño. Los pediatras pronto se hicieron eco de estos principios⁽²⁶⁾ así como un buen número de organismos y sociedades profesionales^(27,28,29,30). El criterio indispensable para incluir una enfermedad debía ser el beneficio directo del recién nacido. Para justificar su inclusión, la historia natural debía ser bien comprendida, el diagnóstico debía ser claro y preciso y debía haber un tratamiento efectivo disponible.

En 1975 el *Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism* del *National Research Council* de EE.UU. elaboró un trabajo que es un clásico en el campo del cribado genético⁽³¹⁾, en el que participaron científicos relevantes en el campo de los aspectos médicos, legales, económicos, sociales, éticos y psicológicos y anticipó muchos de los aspectos de los cribados actuales. Este trabajo no pone sin embargo su énfasis en la existencia de un tratamiento, sino en la evidencia de “*beneficio público substancial*” y recomienda que el cribado se emplee para estudiar la historia natural de

Tabla 1
Los 10 Principios de Wilson y Jungner⁽²⁵⁾.

Los principios 1,2 y 3 se refieren a la enfermedad, 6,7 y 8 al tratamiento, 4 y 5 a la prueba de cribado, 9 a los costes y el 10 a cómo se debe llevar a cabo el programa (hallazgo de casos se refiere acaso encontrados de niños que van a ser tratados, en contraposición a estudios para encontrar datos de incidencia, prevalencia e información sobre la historia natural ya que el cribado debe ser continuado y no una acción puntual en el tiempo). Estos principios serían coherentes con el respeto a los principios éticos de la salud pública, beneficencia, no maleficencia, maximización de la salud y eficiencia.

1. La enfermedad debe constituir un problema de salud importante.
2. La historia natural, incluyendo el desarrollo de enfermedad latente a declarada, debe ser adecuadamente comprendida.
3. Debe haber una etapa latente o asintomática precoz reconocible.
4. Debe haber un examen o prueba adecuada.
5. La prueba debe ser aceptable para la población.
6. Debe haber una política consensuada sobre cómo tratar a los pacientes.
7. Debe haber un tratamiento aceptado por los pacientes con la enfermedad reconocida.
8. Deben estar disponibles las facilidades para el diagnóstico y tratamiento.
9. El costo de encontrar un caso (incluyendo diagnóstico y tratamiento de los pacientes diagnosticados) debe ser económicamente equilibrado en relación a los posibles gastos en cuidados médicos en su conjunto.
10. El hallazgo de casos debe ser un proceso continuo en el tiempo y no un proyecto único.

trastornos genéticos para los cuales no hubiese tratamiento, planteándolo como investigación para conocer mejor la expresión de la enfermedad y poder desarrollar nuevos métodos terapéuticos. Así mismo, el documento resalta que deben realizarse esfuerzos para proteger de los daños psicológicos y sociales del cribado en general y particularmente del impacto que la ausencia de tratamiento puede ocasionar. Más adelante, el *National Institute of Child Health and Human Development*, con el fin de justificar aproximaciones al cribado significativamente más expansivas y con la mirada puesta en las nuevas tecnologías múltiples (como la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) y las técnicas de secuenciación masiva del ADN),

llegó a proponer substituir el principio de “*cribar solo si puedes tratar*” por el de “*cribar a menos que haya una razón convincente para no hacerlo*”⁽³²⁾.

2000-2010. Incorporación de nuevas tecnologías y revisión y ampliación de los principios de Wilson y Jungner. En la historia del cribado hay dos hechos constantes: por un lado, hay un consenso sobre los principios éticos que deben guiarlo y, por otro, la aparición recurrente de programas de cribado que los ignoran. Desde el inicio de los programas los AELS siempre han tenido un papel importante en su desarrollo^(7,9,22,25,28,33,35,36,37,38,39), siendo los principios de Wilson y Jungner⁽²⁵⁾ el estándar ético unánimemente aceptado.

A finales de los 80 y principios de los 90 tuvieron lugar unos avances tecnológicos clave, el reconocimiento de que las muestras de sangre seca eran una fuente eficiente de ADN⁽⁴⁰⁾ y el desarrollo de la espectrometría de masas en tándem o MS/MS^(41,42). Durante los casi 30 años transcurridos desde su inicio, los programas de cribado neonatal se habían ido expandiendo paulatinamente en todos los países industrializados para un número reducido de menos de 10 enfermedades. Pero la mayor y más súbita expansión en número se debió a la introducción a finales de los noventa de la MS/MS que permitía detectar unos 42 trastornos del metabolismo intermediario, principalmente los de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y algunas acidurias orgánicas y aminoacidopatías, incluyendo la fenilcetonuria.

Fue este salto tecnológico el que desencadenó la revisión de los principios de Wilson y Jungner, principalmente por la naturaleza de las enfermedades que incorporaba a los programas, algunas con una prevalencia muy baja, con una historia natural todavía poco conocida, evidencias menos significativas de efectividad clínica frente al cribado tradicional y balance de costes/beneficios desconocido. Dado que estos hechos dificultaban el cumplimiento de dichos principios, se propuso dar más peso a otros beneficios distintos del tratamiento: 1) para el niño, proporcionando actuación y soporte incluso cuando no hubiese tratamiento disponible, 2) para la familia, proporcionándole información útil para la toma de decisiones reproductivas y 3) para la sociedad, evitando la “odisea diagnóstica” que a menudo acompaña a las enfermedades raras, proporcionando conocimientos sobre la enfermedad y su incidencia y favoreciendo la investigación al proporcionar potenciales participantes y muestras residuales⁽⁴³⁾. Algunos defensores de la expansión de los programas argumentaban en contra de las políticas de cribado basadas en la evidencia porque dada la baja frecuencia

de las enfermedades era difícil de alcanzar y en ausencia de cribado no serían diagnosticadas, por lo que el cribado debía avanzar aún sin evidencias sólidas si había alguna esperanza de beneficios. Sin embargo, ya advirtieron en su día Wilson y Jungner⁽²⁵⁾ que, en ausencia de estudios bien planificados previos al cribado, tiende a aceptarse la idea de que la detección precoz siempre mejora el pronóstico, lo cual convierte en poco ético exigir los ensayos controlados y aleatorizados, con el resultado de que las ideas sobre el efecto del tratamiento entran en el reino del folclore y no en el del conocimiento científico. Las consideraciones anteriores favorecían un cribado neonatal más expansivo, desafiaban los principios éticos de la salud pública y daban peso a beneficios secundarios, como el asesoramiento reproductivo, que no puede justificarse como beneficio primario ya que subvierte la jerarquía de beneficios para una intervención de salud pública dirigida a los recién nacidos⁽⁴⁴⁾. Es asimismo éticamente cuestionable que un cribado que tiene por objetivo mejorar la salud de los niños afectados, y que en la mayoría de Estados de EE.UU. es obligatorio, se emplee para reclutar participantes en la investigación. Puede considerarse que el cribado para enfermedades o trastornos no tratables infringe el derecho a un futuro abierto del niño y que el conocimiento de la enfermedad puede afectar al vínculo que se establece entre los padres y el hijo, ya que impide que los padres disfruten del periodo libre de cuidados antes de que aparezcan los síntomas, lo cual se ha descrito en la literatura como la pérdida de la “edad de oro”^(45,46).

El cribado mediante MS/MS se extendió en EE.UU. por la presión de profesionales, asociaciones de pacientes, grupos de presión y actividad proactiva de laboratorios privados (ver Parte III aspectos sociales). Tuvo también un papel muy relevante el *American College of Medical Genetics* (ACMG), que en 2005 recomendó la implantación en todos los Estados

de un panel primario de 29 enfermedades, 20 de las cuales se detectaban mediante MS/MS, y un panel secundario de 25, de las cuales 22 se detectaban mediante MS/MS. De estas 25 enfermedades del panel secundario, 20 formaban parte del diagnóstico diferencial de las incluidas en el panel primario recomendado⁽⁴⁷⁾. Según el ACMG, las 29 enfermedades del panel primario cumplían los criterios de poder ser detectada mediante una prueba de cribado específica y sensible, de conocerse su historia natural y de disponerse de un tratamiento eficaz (principios 4, 2 y 7 de Wilson y Jungner); las del panel secundario no las cumplían, pero consideraban que merecían su inclusión en el cribado. El documento del ACMG fue guiado por un imperativo tecnológico, es decir, la idea de que la mera existencia de una nueva y espectacular tecnología provee un mandato para su uso continuado y apoya que en vez de usar la tecnología MS/MS de la forma llamada *selective ion monitoring*, que permite seleccionar enfermedades diana específicas, se emplee como *full profiling testing*, o cribado abierto, es decir, usar el poder de la tecnología al máximo sin distinguir entre enfermedades diana apropiadas o inapropiadas (con historia natural poco comprendida y sin evidencias de la eficacia de un tratamiento precoz) y que todos los resultados sean comunicados a los padres. Esto último es éticamente discutible puesto que no se ha pedido permiso previo ya que los programas en EE.UU. son mayoritariamente obligatorios y por lo tanto no se respeta el derecho a no saber.

En Europa se procedió con mucha más cautela, especialmente en el Reino Unido, que en un primer momento consideró que las evidencias disponibles solo justificaban añadir la deficiencia de MCAD⁽⁴⁸⁾. Un poco más adelante, en 2010, su *National Institute for Health Research* recomendó un piloto para incluir la enfermedad del jarabe de arce, la homocistinuria, la aciduria glutárica tipo I, la acidemia isovalérica y la deficiencia de LCHAD⁽⁴⁹⁾. En Francia, la *Haute*

Autorité de Santé no recomendó extender el cribado a la deficiencia de MCAD hasta 2011, cuando anunció una segunda etapa de ampliación que requeriría una evaluación previa de la utilidad clínica y la legitimidad ética para cada una de las enfermedades⁽⁵⁰⁾. En España, Galicia fue la primera comunidad autónoma en aplicar al cribado neonatal esta tecnología en el año 2001^(51,52,53,54,55), le siguió el País Vasco en 2007, pero incluyendo únicamente la deficiencia de MCAD, y en 2008 la incorporaron las comunidades de Murcia, Extremadura, Andalucía y Castilla la Mancha⁽⁵⁶⁾. Un estudio del Ministerio de Sanidad de 2006, que se comentará más adelante en el apartado Instituciones y autoridades sanitarias, concluía que la deficiencia de MCAD y la fenilcetonuria eran las mejores candidatas para ser incluidas en un programa ampliado mediante dicha tecnología, al tener dudas respecto a la aciduria glutárica tipo I y la tirosinemia tipo I y no haber pruebas que apoyasen la inclusión de los restantes errores congénitos del metabolismo⁽⁵⁷⁾.

En EE.UU., el documento del ACMG y sus recomendaciones⁽⁴⁷⁾ fue apoyado por el *HHS Secretay's Advisory Committee on Heritable Diseases and Genetic Diseases in Newborn and Children*, la *American Academy of Pediatrics* y la Fundación *March of Dimes*, pero también recibió fuertes y fundamentadas críticas^(58,59), entre ellas las de Moyer⁽⁴⁵⁾ en nombre de la *United States Preventive Services Task Force*. Las críticas se dirigían a la metodología de trabajo empleada por el ACMG en tanto que no cumplía los estándares contemporáneos de toma de decisiones basadas en la evidencia.

A pesar de la polémica, los Estados estadounidenses se movieron con una velocidad sin precedentes en el cribado neonatal y en 2008 casi todos ellos habían adoptado el panel primario de 29 enfermedades y la mayoría había incluido también las del panel secundario. Fue entonces cuando el Comité de Bioética asesor

del presidente de los Estados Unidos decidió llevar a cabo un análisis profundo sobre qué principios éticos debían guiar el cribado neonatal no solo para el MS/MS, sino con vistas a la medicina de precisión y el advenimiento de un cribado mucho más expansivo empleando la secuenciación genómica⁽⁶⁰⁾. El objetivo era optimizar los beneficios del cribado neonatal y que los futuros beneficios de nuevas tecnologías para expandir conocimientos de las enfermedades se llevasen a cabo de forma éticamente razonable. Cabe destacar que el documento no suscribe ni rechaza la expansión recomendada por el ACMG, pero sí propone modificaciones en sus recomendaciones que se han resumido en la **tabla 2**.

En 2008 se cumplieron los 40 años de la publicación de los principios de Wilson y Jungner, que fueron los rectores del cribado a gran escala para enfermedades genéticas en sus inicios, y con la aparición de la secuenciación del genoma el cribado se convirtió en el mayor vehículo para trasladar los avances genéticos y genómicos a la mejora de la salud de la población. Por estos motivos, el Boletín de la OMS publicó una revisión de los principios⁽⁶¹⁾, que formaba parte de un programa de investigación más amplio con una aproximación al cribado genético poblacional multidisciplinar y basada en la evidencia. Los autores revisaron 50 listas de criterios publicadas durante esos 40 años. La mayoría se superponen con los criterios de

Tabla 2
Resumen de las conclusiones del Comité de Bioética asesor del presidente de los Estados Unidos sobre los principios éticos que deben guiar el cribado neonatal⁽⁶⁰⁾.

El documento lleva a cabo un análisis profundo no solo con vistas al empleo de la tecnología MS/MS, sino también al advenimiento de un cribado mucho más expansivo empleando la secuenciación genómica. No suscribe ni rechaza la expansión mediante MS/MS recomendada por el <i>American College of Medical Genetics</i> ⁽⁴⁷⁾ pero propone las siguientes modificaciones a sus recomendaciones.
Reafirmar la validez y relevancia de los criterios de Wilson y Jungner.
Reservar el cribado obligatorio para aquellas enfermedades que los cumplan.
Para aquellas que no lo hagan, el cribado debe ser ofrecido a los padres como voluntario y bajo el paradigma de la investigación.
Cuando el diagnóstico diferencial implique la detección de enfermedades poco comprendidas, y por lo tanto no adecuadas para el cribado neonatal, no deben transmitirse necesariamente estos resultados a los padres.
Los Estados deberían alcanzar un consenso sobre un panel uniforme que merezca ser obligatorio, pero pueden ofrecer cribados opcionales para aprender sobre enfermedades piloto.
Es urgente una reevaluación profunda y continuada de los trastornos actualmente recomendados para su inclusión en el panel obligatorio para dilucidar si cumplen los criterios de Wilson y Jungner o son en cambio candidatos a estudios piloto.
Rechaza cualquier aplicación simple del imperativo tecnológico y el cribado en modo “ <i>full profile</i> ” o perfil abierto para las tecnologías múltiples.

Wilson y Jungner, que siguen siendo considerados el patrón de oro, pero también se han hecho adaptaciones y han emergido algunos nuevos, y muchos de ellos reflejan el creciente interés por los cribados genéticos. En la **tabla 3** se sintetizan los criterios emergentes propuestos durante estos 40 años, todos ellos coherentes con los principios de la bioética.

También en 2008 el Consejo de Europa publicó el Protocolo adicional al Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina respecto a las pruebas genéticas con propósitos de salud⁽⁶²⁾. El protocolo dedicó el capítulo VIII, artículo 19 específicamente a los programas de cribado genético con propósitos de salud. Destacaba que el programa solo puede ser implementado si

está aprobado por un organismo competente y que esta aprobación solo puede darse después de una evaluación independiente de su aceptabilidad ética y el cumplimiento de las condiciones siguientes: relevancia para la población implicada; validez y efectividad bien establecidas; disponibilidad de medidas preventivas o terapéuticas apropiadas para la enfermedad objeto del cribado y personas afectadas; garantía de su acceso equitativo e información adecuada a la población de la existencia, objetivos y forma de acceso al programa, así como la naturaleza voluntaria de la participación.

En 2006 se publicó en España el primer documento sobre recomendaciones éticas sobre los cribados de población de enfermedades

Tabla 3 Revisión de los criterios de Wilson y Jungner en el Boletín de la OMS⁽⁶¹⁾. Síntesis de los criterios emergentes durante los 40 años desde su publicación.
El programa de cribado debe responder a una necesidad reconocida.
Los objetivos del cribado deben estar definidos desde el comienzo.
Debe haber una población diana definida.
Debe haber evidencia científica de la efectividad del programa.
El programa debe integrar educación, pruebas, servicios clínicos y gestión del programa.
Debe haber una garantía de calidad, con mecanismos para minimizar los riesgos potenciales del cribado.
El programa debe garantizar la participación informada, la confidencialidad y el respeto por la autonomía.
El programa debe promover la equidad y acceso al cribado de toda la población diana.
La evaluación del programa debe estar planificada desde el comienzo.
Los beneficios del programa en su conjunto deben superar los daños.

raras⁽⁶³⁾, promovido por Manuel Posada, director del Instituto de Investigación de enfermedades raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III y elaborado por el Comité de Ética del IIER. El documento contiene 17 recomendaciones sobre 15 temas, varias de las cuales fueron incorporadas a la *Ley de Investigación biomédica 14/2007, de 3 de julio*, que se comentará en la parte II, marco legal, de esta serie.

Esta publicación fue revisada y actualizada por el mismo comité en 2010⁽⁶⁴⁾, en una publicación en la que se ampliaron los aspectos sobre la voluntariedad de acceso al programa, el manejo de los hallazgos incidentales, el uso de las muestras remanentes en investigación y se incluyó un apartado específico sobre el cribado prenatal.

En la **tabla 4** se resumen las recomendaciones acerca de los aspectos éticos del cribado neonatal y se relacionan con los principios básicos que las fundamentan. La aplicación de los cuatro principios éticos enunciados por Beauchamp y Childress, en torno a los cuales existe un amplio consenso para la práctica clínica y la investigación, a veces presenta conflictos en la salud pública. Por ejemplo, respecto a la fórmula de participación en el programa (obligatoriedad versus voluntariedad con consentimiento informado escrito o verbal) o la comunicación del estado heterocigoto de un recién nacido que se han comentado en el punto 1.

Las recomendaciones éticas de la **tabla 4** son coherentes con los principios de Wilson y Jungner⁽²⁵⁾, los principios emergentes de su revisión por Anderman *et al*⁽⁶¹⁾, las recomendaciones del documento del Comité de Bioética asesor del presidente de los EE. UU.⁽⁶⁰⁾ y el Protocolo adicional al Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina respecto a las pruebas genéticas con propósitos de salud⁽⁶²⁾. Estas recomendaciones son también implícitamente coherentes con el cumplimiento de los principios éticos de la

salud pública de eficiencia y proporcionalidad. En cuanto al principio de transparencia, se alude al mismo cuando se recomienda que los indicadores de calidad sean públicos y fácilmente accesibles. No incluye recomendaciones sobre el organismo, grupo o comité independiente que ha de decidir las enfermedades que se incorporan al programa de cribado y los criterios para la toma de decisiones.

2010-2019. La incorporación de nuevos criterios a la implementación de los programas de cribado. En 2011 se cumplieron los 50 años del inicio del cribado neonatal en el mundo y en Europa la *Agency for Health and Consumers* de la Unión, siguiendo las recomendaciones del Consejo de la Unión Europea para implementar una acción estratégica en el campo de las enfermedades raras, abrió una convocatoria para patrocinar un importante proyecto: *Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in member states of the European Union*.

La revisión de las prácticas de cribado neonatal ofreció por primera vez una perspectiva completa de los programas en Europa^(9,66,67,68,69,70) y en ella se constató la influencia de los aspectos éticos, legales y sociales en la política de toma de decisiones de los Estados miembros, así como que los principios de Wilson y Jungner fueron tenidos en cuenta como criterios para la inclusión de enfermedades en los programas de cribado. En general se valoraron especialmente los principios de autonomía, privacidad y justicia. En 14 de los 22 Estados se tenían en cuenta los argumentos éticos para la toma de decisiones, principalmente en lo que respecta a la participación en el programa, voluntaria u obligatoria, la información y comunicación con los padres, el almacenamiento y los usos posteriores de las muestras remanentes y los hallazgos incidentales. La decisión de llevar a cabo un programa podía enmarcarse en los criterios de Wilson y Jungner respecto a la enfermedad

Tabla 4
Recomendaciones acerca de los aspectos éticos del cribado neonatal
en relación con los principios que lo fundamentan^(25,26).

Principio de respeto a las personas	Voluntariedad de acceso.
	Consentimiento informado.
	Respeto por la privacidad y confidencialidad.
	Respeto del derecho a saber y el derecho a no saber.
Principios de beneficencia/ no maleficencia	Cribado relevante para la población diana.
	Seguridad de que haya evidencias de alta calidad acerca de los beneficios para los positivos que se encuentren que justifiquen moralmente el programa.
	Disponibilidad de medidas preventivas o terapéuticas.
	Acceso al consejo genético.
	Protección de los participantes frente a la estigmatización o discriminación debido a la información genética.
	Evitar daños psicológicos.
	Protección de los datos y las muestras.
	Tecnología científicamente robusta, válida y efectiva.
	Calidad de la prueba de cribado. Sensible y específica. Valor positivo predictivo y negativo predictivo elevados (pocos falsos positivos y ningún falso negativo).
	Acreditación del laboratorio.
Principios de equidad y de la ética de Salud Pública	Garantía de acceso universal y equitativo.
	Ofrecimiento del programa a toda la población de recién nacidos.
	Velar para que los programas sean lo más semejantes posible en todo el país respecto a las enfermedades para las cuales haya evidencias de beneficios significativos.
	Velar porque en todo el país los programas, incluyendo el seguimiento y tratamiento tengan los mismos niveles de calidad.
	Esfuerzo especial para que el programa pueda llegar sin dificultad a los sectores con menor acceso al sistema sanitario.
	Desarrollo de políticas de cribado que tengan en cuenta la dimensión ética del coste-efectividad y la equidad en el uso de recursos colectivos considerados conjuntamente con otros cuidados de salud infantil éticamente importantes.

a incluir, la existencia o no de tratamiento y el coste, pero el interés del niño debía ser central en la valoración de los pros y los contras para el establecimiento de los programas.

50 años después de su publicación, los principios de Wilson y Jungner siguen revisándose, no tanto para cuestionar su valor como para buscar métodos objetivos complementarios para aplicarlos, introduciendo precisiones y criterios adicionales como, por ejemplo, el modelo del Reino Unido para la toma de decisiones, que incluye 20 criterios referentes a la enfermedad, la prueba, la intervención, el programa y su implementación⁽⁷¹⁾ o incluso proponiendo sistemas de puntuación de criterios adicionales a los de Wilson y Jungner como herramientas para facilitar la toma de decisiones⁽⁷²⁾.

La revisión sistemática más reciente de criterios de cribado poblacional, de 2018⁽⁷³⁾, empleó el método Delphi de consenso de expertos para identificar los principios que en la actualidad se están considerando en torno a los programas de cribado poblacional. Esta revisión resumió las diferentes perspectivas actuales sobre el cribado y ofreció la lista más completa de los principios a considerar y que se resumen, a su vez, en doce principios consolidados que los autores agruparon en tres dominios: la enfermedad, la prueba de cribado y el programa de cribado. Los tres principios incluidos en el dominio de la enfermedad o trastorno abordan los aspectos relativos a la epidemiología de la enfermedad, la carga e historia natural de la enfermedad y la definición de la población objeto de cribado. Dentro del dominio de la prueba de detección se contemplan sus características (seguridad, rendimiento, aceptabilidad y simplicidad), la interpretación de los resultados de la prueba y quién debe ser objeto de los diferentes tipos de intervención una vez conocido el resultado. Finalmente, en los seis principios del dominio del programa se incluyen sus características (por ejemplo, infraestructura, coordinación, ética, aceptabilidad, beneficios y

daños), así como la evaluación económica y la gestión de la implementación de los mismos. Los autores seguían reconociendo la remarcable solidez de los principios de Wilson y Jungner, si bien consideraron que reflejan una visión limitada del pensamiento contemporáneo sobre el cribado poblacional, porque ponen el énfasis en buscar evidencias sobre la enfermedad y prueba de cribado, cuando actualmente el enfoque se dirige más hacia la búsqueda de evidencias sobre los principios relacionados con el programa en sí mismo que están menos desarrolladas y cuya evaluación requiere, además de la participación de expertos, la de otros agentes implicados: proveedores de servicios de salud, economistas de la salud, eticistas, juristas, etc., incluyendo también miembros o representantes de la población en riesgo. Los autores concluyeron que la creciente demanda de evidencia de alta calidad entorno a los principios relacionados con la enfermedad o el trastorno o la prueba y el uso continuo de los principios de Wilson y Jungner, que no capturan completamente este enfoque más amplio del programa, podrían llevar a la falta de énfasis en los principios relacionados con la implementación de los programas de cribado y con ello a la toma de decisiones subóptimas.

En la revisión que publicaron Jansen *et al*⁽⁷⁴⁾, se analizaron los criterios considerados para la toma de decisiones para la puesta en marcha de los cribados neonatales en ocho países (Australia, Canadá-Quebec y Canadá-Ontario, Dinamarca, Alemania, Holanda, Nueva Zelanda, Reino Unido y EE.UU.). No hay dos programas iguales, ni una solución única, pero sí numerosas coincidencias y comparando países emergen aspectos muy claros que cada país debe considerar para la toma de decisiones: quién se beneficiará más del programa (en seis países, primero el niño y segundo la familia, en tres, solo el niño); definición de criterios (en todos ellos se contemplan los de Wilson y Jungner con modificaciones y adiciones específicas para el cribado neonatal); cómo se sintetizan

las evidencias para evaluar la enfermedad (en siete, mediante un proceso de consenso, en dos utilizan una matriz para puntuar); nivel de evidencia requerida (en cuatro la definida por agencias de evaluación tecnológica, en dos mediante ensayos controlados y aleatorizados y en tres de ellos distintos grados de evidencia definidos) y recomendación final para la adopción de la medida (adecuada, estudio piloto, no adecuada). En definitiva, se trata de tener claro si el beneficiario es solo el niño o el niño y la familia, y cómo se garantiza la transparencia del proceso de toma de decisiones y el papel de los gobiernos (es decir cómo y quién toma las decisiones). Dado el potencial de las nuevas tecnologías genómicas en la expansión de los programas, es importante que las autoridades sanitarias entiendan y consideren el debate académico y coloquen las enfermedades, no las tecnologías, en el centro del debate.

En 2019 en España, el Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III elaboró un informe sobre los requisitos éticos del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrinometabólicas del SNS respecto a las preguntas formuladas por la Unidad de Programas de Cribado de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública de la Dirección General de Salud Pública Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, acerca de tres aspectos muy relevantes del cribado: el consentimiento informado, el almacenamiento de muestras residuales y su finalidad, y la detección de la condición de portador sano. Dicho informe está en el anexo III en la referencia⁽⁷⁵⁾.

Los programas de cribado neonatal de las distintas comunidades autónomas cumplen los principios éticos de Wilson y Jungner y en su mayoría las recomendaciones éticas de la **tabla 4**, pero se dan situaciones muy diversas en cuanto al consentimiento informado y

disentimiento, los protocolos para el manejo de los hallazgos incidentales, incluyendo la detección de heterocigotos, y el almacenamiento y usos de las muestras remanentes que algunas comunidades autónomas ya han empezado a depositar en un biobanco. A pesar de que la revisión del programa por un Comité de ética competente está recogida en la *Ley de investigación biomédica 14/2007 de 13 de julio*, que lleva en vigor 13 años, todavía hay comunidades autónomas que no han satisfecho este requisito.

2020. La secuenciación genómica del recién nacido en el horizonte. En 2010 se inició el programa NSIGHT (*Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health*) promovido por los *National Institutes of Health* (NIH) de los EE.UU. Dicho programa tenía como objetivo explorar las implicaciones, desafíos y oportunidades asociadas al posible uso de la información sobre la secuenciación genómica en el recién nacido, incluyendo los aspectos técnicos, clínicos y éticos. Se financiaron cuatro proyectos de investigación por un total de veinticinco millones de dólares que ya han obtenido resultados, y cuyas conclusiones se han hecho públicas recientemente.

El genoma del recién nacido y las posibilidades de obtenerlo no solo en el recién nacido enfermo con finalidades diagnósticas, sino en toda la población de recién nacidos, y su integración en el contexto de la medicina de precisión, podría ser la próxima revolución en el cribado neonatal, una revolución muchísimo más extensa y compleja de lo que representó en su día la introducción de la tecnología MS/MS. El *Ethical and Policy Advisory Board* del NSIGHT⁽⁷⁶⁾ recomienda que la secuenciación genómica o exómica no deberían ser empleadas como herramienta de cribado dada su limitada utilidad en población asintomática, ni como método de cribado en el programa neonatal financiado con fondos públicos, pero tanto

el programa NSIGHT como los proyectos financiados y las conclusiones del informe del *Ethical and Policy Advisory Board* merecen una reflexión en profundidad para situar en su contexto estas afirmaciones. La secuenciación del genoma puede limitarse a genes o enfermedades diana, como pueden ser los miles de enfermedades raras mendelianas para las que tenemos información. Una de las muchas decisiones difíciles de tomar seguiría siendo cuáles se incluirían en un cribado de población asintomática y cómo se aplicarían los principios del cribado que se han comentado en los apartados anteriores. Dado además el fuerte imperativo tecnológico presente en nuestra sociedad, los desafíos de la complejidad genética de las enfermedades, las dificultades técnicas y organizativas y la importancia de los aspectos éticos, legales y sociales, el tema de la secuenciación del genoma en el recién nacido será desarrollado próximamente en un artículo específico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health*. 2001; 91(11): 1776-1782.
2. Public Health Leadership Society. Principles of the ethical practices of public health. Version 2.2. 2002.
3. Upshur R. Principles for the justification of public health interventions. *Canadian J of Public Health*. 2002; 93(2): 101-103.
4. Pautas de la OMS sobre la ética en la vigilancia de la salud pública. Organización Mundial de la Salud, 2017. <http://www.who.int/ethics/publications/public-health-surveillance/en/>
<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34499>; consultado el 16 octubre 2020.
5. Schröder-Back P, Duncan P, Sherlaw W, Brall C, Grabanowska C. Teaching seven principles for public health ethics: Towards a curriculum for a short course on ethics in public health programs. *BMC Medical Ethics*. 2014; 15: 73-83.
6. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS. Programa de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de Evaluación. Año 2018. Ministerio de Sanidad, 2020.
7. Laberge C. Public health rationale for newborn screening and civic values. En *New horizons in neonatal screening: Proceedings of the 9th International Neonatal Screening Symposium & 2nd Meeting of the International Society for Neonatal Screening*. Lille, France 1993 (Farriaux JP, Dhont JL, eds.). Págs. 25-4.
8. Therrell BL Jr. Ethical, legal and social issues in newborn screening in the United States. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003; 34 suppl 3: 52-58.
9. Burgard P, Cornel M, Di Filippo F, Haege G, Hoffman GF, Lindner M, Loeber GL, Rieger T, Rupp K, Taruscio D, Weinreich S, Vittozi L. Report on the practices of newborn screening for rare diseases implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries. 2012.
10. Anderson R, Rothwell E, Botkin JR. Newborn screening. Ethical, legal and social implications. *Annual Review of nursing research*. En *Ethical, legal and social issues in genomics*. Chapter 6. Springer Publishing Company. 2012.
11. Grosse SD, Boyle CA, Kenneson A, Khoury MJ *et al*. From public health emergency to public health service: the implications of evolving criteria for newborn screening panels. *Pediatrics* 2006; 117: 923-929.
12. Burke W, Tarini B, Press NA, Evans JP. Genetic screening. *Epidemiol Rev* 2011; 33:148-164.
13. National Newborn Screening & Genetics Resource Center. 2011. National newborn screening information system. Accesible en <http://www2.uthsa.edu/nnsis>
14. Pampols T. "Inherited metabolic rare disease." En *Rare Diseases Epidemiology*: Vol 686 De La Paz, Manuel

- Posada (Editor)/ Groft, Stephen C (Editor). Editorial Springer Verlag, 2010 ISBN 10: 9048194849/ISBN 13: 9789048194841.
15. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez I, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediátrica de México*.2009; 30(3): 156-162.
16. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia de Enfermedades Raras del Servicio Nacional de Salud. 2009.
17. Kwon C, Farrell PM. The magnitude and challenge of false positive newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000, 154 (7): 714-718.
18. Timmerman S, Buchbinder M. Patients-in-waiting: living between sickness and health in the genomic era. *J Health and Soc Behavior*. 2010; 51(4): 408-423.
19. Kwon JM, Steiner RD. I'm fine; I'm just waiting for my disease: The new and growing class of presymptomatic patients. *Neurology* 2011; 77 (6): 522-523.
20. Bessey A, Childcott JB, Leavis J, Sutton A. Economic impact of screening for X-linked adrenoleucodystrophy within a newborn blood spot screening program. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018; 13: 179-190.
21. Recommendations of the European Society of Human Genetics. Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 720-721.
22. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics, and the American College of Medical Genetics and genomics Social and legal issues Committee. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics* 2013; 131: 620-622.
23. Muir Gray JA, Patnick J, Blanks RG. Maximizing benefit and minimizing harm of screening. *BMJ* 2008; 336. 480-483.
24. Grupo de trabajo de la ponencia de cribado poblacional de la comisión de salud pública. Documento marco sobre cribado poblacional. Ponencia de cribado poblacional de la comisión de salud pública. Ministerio de Sanidad Servicios sociales e igualdad. 2012.
25. Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public health papers nº 34. World Health Organization. Geneva. 1968.
26. Frankenburg WK. Selection of Diseases and Tests in Pediatric Screening. *Pediatrics*.1974; 54: 612-616.
27. Committee on Assessing Genetic Risks, Institute of Medicine. Assessing genetic Risks: Implications for health and social policy. En Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman NA, Motulsky A, eds. Washington DC. National Academic Press, 1994.
28. American Society of Human genetics and American College of Medical Genetics. Points to consider: ethical. Legal and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1233-1241.
29. Holtzman NA, Watson MS. Promoting safe and effective genetic testing in the United States: final report of the Task Force on Genetic Testing 1997 Bethesda, Maryland: National Institutes of Health.
30. American Academy of Pediatrics Newborn Screening Task Force. Serving the family from birth to the medical home. Newborn Screening a Blue Print for the Future 2000.
31. Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism of the National Research Council. Genetic screening programs, principles and research 1975 National Academy of Sciences. Washington DC.
32. Alexander D, Hanson W J. NICHD Research Initiative in Newborn Screening. Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews. 2006; 12: 301-304.
33. Lappe M, Gustafson J, Robin R. Ethical and social issues in screening for genetic diseases. *New Engl J Med* 1972;286: 1129-1132.

34. Committee for the study of inborn errors of metabolism. Genetic screening: Programs, principles and research. National Academy of Sciences, Washington DC 1975.
35. President's Commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research. Screening and counseling for genetic conditions: the ethical, social and legal implications of genetic screening, counseling and educational programs. U.S. Government Printing Office. Washington DC 1983.
36. Population genetic screening programs: technical, social and ethical issues. Recommendations of the European Society for Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2003; 11(Suppl 2). S5-S7. doi 10.1038/sj/ejhg.5201112
37. World Health Organization. Review of ethical issues in medical genetics. Report of consultants for WHO Wertz DC, Fletcher JC, Berg K. Geneva 2003.
38. Comisión Europea. 25 recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de las pruebas genéticas. Comisión Europea. Bruselas 2004.
39. Hodge JG. Ethical issues concerning genetic testing and screening in public health. *Am J Med Genet* 2004; 125C: 66-70.
40. McCabe ER, Huang SZ, Seltzer WK, Law ML. DNA micro extraction from dried blood spots on filter paper blotters: potential applications to newborn screening. *Hum Genet* 1987; 75(39): 213-216.
41. Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1993; 39: 66-71.
42. Levy HL. Newborn screening by tandem mass spectrometry: a new era. *Clin Chem* . 1998; 44: 2401-2402.
43. Bailey DB, Skinner D, Warren SF. Newborn screening for developmental disabilities: reframing presumptive benefits. *Am J Pub Health* 2005; 95(11): 1889-1893.
44. Bombard Y, Miller FA, Hayeems RZ, Avard D, Knoppers BM, Cornel MC, Borry P. The expansion of newborn screening: is reproductive benefit an appropriated pursuit? *Nat rev Genet* 2009 Oct, 10(10): 666-667.
45. Moyer VA, Calonge N, Teuchst SM, Botkin JR; United States Preventive Task Force. Expanding newborn screening: Process, policy and priorities. *Hasting Center Report* 2008; 38: 32-39.
46. Health Council of the Netherlands. New recommendations for the Dutch neonatal program. April 2015.
47. American College of Medical Genetics. Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system (Washington, DC.: Health Resources and Services Administration) 2005.
48. 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 Technology Assessment* 2004; (8): 1-121.
49. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening. A review of the evidence. National Institute for Health research, PHG Foundation. Cambridge, United Kingdom, 2010
50. Haute Autorité de Santé, Recomandations pour l'extension du dépistage neonatal au déficit en MCAD 2011.
51. Dulin-Iñiguez E, Espada M, Eguileor-Gurtubai I. Programas de cribado neonatal. *An Pediatr Contin* 2006; 48(1): 61-65.
52. Pampols T. Newborn screening for rare diseases in Spain. *Orpha News Europe*, 8 April 2009.
53. Pampols T, Ramos FJ, Lapunzina P, Gonzalo-Salellas I, Pérez-Jurado LA, Pujol A. A view on clinical genetics and genomics in Spain: of challenges and opportunities. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. Published by Wiley Periodicals Inc. 2016. Pgs 376-391. Doi: 10.1002/nrgg3.232

54. Vicente E, Casas L, Ardanaz E. Origen de los programas de cribado neonatal y sus inicios en España. *An Sist Navar* 2017; 40(1): 131-140.
55. Castiñeras DE, Couce ML, Marín JL, González-Lamuño D, Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 91(2): 128.e1-128.e14.
56. Arena J, Cortés E, Dulín E, Eguileor I, Espada M, Pampols T, Remon J, Rodríguez Arnao MD. Junta directiva de la Asociación Española de Cribado Neonatal, *et al*. Actividad de los centros de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo en España en el período 2000-2008. *Boletín del Real Patronato de Prevención de Deficiencias*. 2008. N.º 69.
57. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t. N.º 2006/07.
58. Bailly MA Murray TH. Ethics, evidence and cost in newborn screening. *Hasting Center Report*. 2008; 38: 23-31.
59. Botkin JR *et al*. Newborn Screening Technology: Proceed with caution. *Pediatrics* 2006; (117): 1793-1799.
60. President's Council on Bioethics. The Changing moral focus on newborn screening: An ethical analysis by the president's council on bioethics. Washington DC. 2008.
61. Anderman A, Blanquaert, Beauchamp S *et al*. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Org* 2008; 86: 317-319.
62. Consejo de Europa. Protocolo adicional al Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina, concerniente a las pruebas genéticas con propósitos sanitarios. Estrasburgo 27-XI-2008.
63. Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Gac Sanit* 2006; 20(Supl3): 27-32.
64. Pàmpols Ros T, Terracini B, de Abajo Iglesias FJ, Feito Grande L, Martín-Arribas MC, Fernández Soria JM^a, Redondo Martín del Olmo T, Campos Castelló J, Herrera Carranza J, Júdez Gutiérrez J, Abascal Alonso M, Morales Piga A, Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Rev Esp Salud Pública* 2010;84: 121-136.
65. Miller FA, Robert JS, Robin Z. Questioning the consensus: Managing carrier status results generated by newborn screening. *Am J Pub Health* 2009; 99(2): 210-215.
66. Burgard P, Cornel M, Di Filippo F, Haege G, Hoffman GF, Lindner M, Loeber GL, Rigter T, Rupp K, Taruscio D, Vitozzi L, Weinreich S. Short executive summary of the report on the practices of newborn screening for rare diseases implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries. 2011.
67. Cornel M, Rigter T, Wenreich S, Burgard P, Hoffman CF, Lindner M, Loeber GL, Rupp K, Taruscio D, Vitozzi L. Newborn screening in Europe. Expert opinion document. Final 28/08/2011.
68. Loeber GL, Burgard P, Cornel M, Rigter T, Weinreich S, Rupp K, Hoffman GF, Vottozzi L. Newborn screening programs in Europe: arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening. *J InherMetab Dis*. 2012; 35 (4) 603-611.
69. Burgard P, Rupp K, Lindner M, HaegeG, Rigter T, Weinreich S, Colher G. Taruscio D, Vitozzi I, Cornel M, Hoffman GF. Newborn screening programs in Europe. Arguments and efforts regarding harmonization. Part 2. From screening laboratory results to treatment. *J InherMetab Dis* 2012; 35(4): 613-625.
70. Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Burgard P, Hoffman GF, Lindner M, Loeber JG, Rupp K, Taruscio D, Vitozzi L. A framework to start de debate on neonatal

screening policies in the EU: an expert opinion document. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22: 12-17.

71. Criteria for appraising, the viability, effectiveness and appropriateness of a screening program. Gov.UK. Updated 23 October 2015.

72. Petros M. Revisiting the Wilson & Jungner criteria: how can supplemental criteria guide public health in the era of genetic screening? *Genet Med* 2012; 14(1): 129-134.

73. Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R, Sullivan T, Rabeneck L. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. *CMAJ* 2018, April 9; 190: E422-9.

74. Jansen ML, Metternick-Jones SC, Lister KJ. International differences in the evaluation of conditions

for newborn blood spot screening: a review of scientific literature and policy documents. *Eur J Hum Genet* 2017; 25:10-16.

75. Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Requisitos y recomendaciones para el desarrollo de programas de cribado neonatal de la comisión de salud pública. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Septiembre 2019.

76. Johnston J, Lantor JD, Goldenberg A, Chen f, Parens E, Koenig BA, members of the NSIGHT Ethics and Policy advisory Board. Sequencing newborns: A call for nuanced use of genomic technologies. En: *The ethics of sequencing Newborns: Recommendations and reflections*, special report. Hasting's Center reports 2018; 48, nº4.

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 18 de diciembre de 2020

Aceptado: 13 de enero de 2021

Publicado: 26 de enero de 2021

MEDIO SIGLO DE CRIBADO NEONATAL EN ESPAÑA: EVOLUCIÓN DE LOS ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y SOCIALES (AELS). PARTE II, MARCO LEGAL

Pilar Nicolás Jiménez (1,10), Teresa Pàmols Ros (2,10,11), Fernando José García López (3,10), Concepción Martín Arribas (4,10), Antonio Pérez Aytés (5,11), José Miguel García Sagredo (6,11), Aránzazu Díaz de Bustamante (7,11), Elena Dulin Iñiguez (8) y M^a Vicenta Labrador Cañadas (9)

(1) Cátedra de Derecho y Genoma Humano. Universidad del País Vasco. País Vasco. España.

(2) Sección de errores congénitos del metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínico de Barcelona. Barcelona. España.

(3) Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

(4) Subdirección General de Investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

(5) Grupo de Investigación en Perinatología. Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital La Fe. Valencia. España.

(6) Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España.

(7) Unidad de Genética. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid. España.

(8) Experta en cribado neonatal, asesora de la Ponencia de Cribado Neonatal de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. Ministerio de Sanidad. Madrid. España.

(9) Unidad de Programas de Cribado. Ministerio de Sanidad. Madrid. España.

(10) Comité de Ética de la Investigación (CEI) del Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

(11) Comisión de ética de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH)

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

El cribado neonatal es una actuación sanitaria regulada específicamente en nuestra legislación. El ordenamiento jurídico establece que el cribado sanitario es una actuación de salud pública, enfocada a la prevención de la salud de la sociedad en general y, a la vez, una prestación sanitaria, es decir, un derecho de los individuos, cuyo interés constituye el eje de la regulación. En su diseño e implantación están involucradas las autoridades sanitarias estatales y autonómicas. La eficacia, eficiencia y calidad son los criterios para valorar su idoneidad, y la adopción de medidas que garanticen los derechos de los participantes, la transparencia y la voluntariedad, son imprescindibles para su aprobación. Estas exigencias generales se refuerzan cuando el cribado se dirige a la población pediátrica y cuando se trata de cribados genéticos, caso en que está prevista la revisión por parte de un comité de ética como requisito previo a su autorización.

Palabras clave: Cribado neonatal, Cribado genético, Salud pública, Prestación sanitaria, Información y consentimiento, Representantes legales.

ABSTRACT

Half a century of newborn screening in Spain: Evolution of ethical, legal and social issues (ELSIs). Part II, legal system.

Neonatal screening is a health action specifically regulated in our legislation. The legal system establishes that health screening is a public health action, focused on the prevention of health of the community in general and, at the same time, a health service, that is, a right of individuals, whose interest is the focus of the regulation. In its design and implementation are involved the State and Regional Health Authorities. The effectiveness, efficiency and quality, are the criteria for assessing its suitability, and the adoption of measures to ensure the rights of participants, transparency and voluntariness, are essential for approval. These general requirements are reinforced when the screening is aimed at the paediatric population and when it comes to genetic screening, in which case a review by an ethics committee is foreseen as a prerequisite for authorization.

Key words: Neonatal screening, Genetic screening, Public health, Health care provision, Information and consent, Legal representatives.

Correspondencia:

Pilar Nicolás
Cátedra de Derecho y Genoma
UPV/EHU Universidad del País Vasco
Barrio Sarriena, s/n
48940 Leioa, Bizkaia, España
mariapilar.nicolas@ehu.eus

Cita sugerida: Nicolás Jiménez P, Pàmols Ros T, García López FJ, Martín Arribas C, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, Dulin Iñiguez E, Labrador Cañadas MV. Medio siglo de cribado neonatal en España: evolución de los aspectos éticos, legales y sociales (AELS). Parte II, marco legal. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 26 de enero e202101018.

EL CRIBADO COMO ACTUACIÓN EN EL MARCO DE LA SALUD PÚBLICA. DEFINICIÓN, ANCLAJE NORMATIVO Y ÁMBITO COMPETENCIAL

Los programas de cribado poblacional suponen la obtención de datos de salud de un gran número de ciudadanos, su almacenamiento, análisis y evaluación por parte de las autoridades públicas, con la finalidad de tomar decisiones político-sanitarias. Según los principios y valores que sustenten la implantación del programa, la afectación a los derechos de las personas que se puede derivar del tratamiento de estos datos y de las consecuentes decisiones de las autoridades, podría tener muy distintas dimensiones, desde ofrecer oportunidades para prevenir y tratar enfermedades, hasta la imposición de medidas generalizadas, obligatorias, invasivas o discriminatorias. Por consiguiente, las implicaciones jurídicas de los cribados poblacionales son evidentes y, para su implantación, es imprescindible una base legal que garantice, en el marco del interés público, el respeto a los derechos de los individuos.

El anclaje normativo básico de la regulación del cribado en nuestro ordenamiento jurídico se encuentra en el artículo 43 de la Constitución, según el cual “1. Se reconoce el derecho a la protección de la salud. 2. Compete a los poderes públicos organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y de las prestaciones y servicios necesarios. La ley establecerá los derechos y deberes de todos al respecto(...)”.

Esta concepción de los principios rectores de la política social y económica se concretó, como es sabido, en una ley general, para su proyección hacia la política y la práctica sanitaria, que ha recogido, además, los derechos reconocidos a los ciudadanos como

pacientes en una nueva organización territorial del Estado en comunidades autónomas. Así, el preámbulo de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad⁽¹⁾ -LGS-, recuerda que para hacer efectivo el derecho a la protección de la salud reconocido en los artículos 43 y 49 de la Constitución, los poderes públicos deben adoptar medidas idóneas y que, a tal efecto, se ha de tener en cuenta que los Estatutos de Autonomía han reconocido competencias amplias en materia de Sanidad. Las Comunidades Autónomas son responsables de los servicios sanitarios y al Estado le corresponde las tareas de dirección básica y de coordinación. En todo caso, señala el artículo 3.2, “*el acceso y las prestaciones sanitarias se realizarán en condiciones de igualdad efectiva*”.

La Ley 16/2003, de 18 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud⁽²⁾ regula, en su capítulo I, la ordenación de las prestaciones sanitarias con el objeto de garantizar las condiciones básicas y comunes para una atención integral, continuada y en el nivel adecuado de atención. El artículo 20 (desarrollo de la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud), dispone que el contenido de la cartera común de servicios se acordará en el seno del Consejo Interterritorial de Salud, que tendrá en cuenta la “*eficacia, eficiencia, efectividad, seguridad y utilidad terapéuticas, así como las ventajas y alternativas asistenciales, el cuidado de grupos menos protegidos o de riesgo y las necesidades sociales, así como su impacto económico y organizativo*”. Además, las Comunidades Autónomas, en el ámbito de sus competencias, podrán aprobar sus respectivas Carteras de Servicios que incluirán, cuando menos, la del Sistema Nacional de Salud.

Desde esta perspectiva, la legislación estatal concibe el “cribado” como una actuación enmarcada en una estrategia general de salud pública. Según la Ley 33/2011, de 4 de octubre,

General de Salud Pública⁽³⁾, se entiende por cribado “*aquellas actividades orientadas a la detección precoz de la enfermedad, su diagnóstico y tratamiento temprano, que se ofrecen activamente al conjunto de la población susceptible de padecer la enfermedad, aunque no tenga síntomas ni haya demandado ayuda médica*” (art. 20.1). A esta definición se añade otra, referida en particular al cribado genético, como el “*dirigido a la identificación en individuos de determinantes genéticos, para los cuales una intervención médica precoz pudiera conducir a la eliminación o reducción de la mortalidad, morbilidad o discapacidades asociadas a tales determinantes*” (art. 3g de la *Ley 14/2007, de Investigación biomédica -LIB-*)⁽⁴⁾. Los cribados genéticos estarán dirigidos a detectar una enfermedad o riesgo grave para la salud en el individuo participante o en su descendencia, con la finalidad de tratar precozmente la enfermedad u ofrecer el acceso a medidas preventivas (art. 54.1 de la LIB). El propósito de los programas de cribado neonatal, tal como están diseñados actualmente, está enfocado hacia “*la salud de individuo participante*” y no tanto a la de “*su descendencia*”.

El cribado es pues una actuación de salud pública que se implanta en el marco de la política sanitaria poblacional de los poderes públicos, enfocada a la prevención de la salud de la colectividad en general y, a la vez, es un derecho de cada ciudadano, cuyo interés como individuo se sitúa en el eje de atención, siempre que se reconozca en la cartera de servicios. Esta consideración supone una diferencia decisiva en relación con las llamadas prácticas eugenésicas, orientadas hacia los efectos sociales inmediatos, como ha advertido Carlos Romeo⁽⁵⁾ manifestada, señala María Jorqui, en la voluntariedad en el sometimiento a las pruebas⁽⁶⁾.

El *Real Decreto 63/1995, de 20 de enero, sobre ordenación de prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud*⁽⁷⁾, no recogió literalmente

el término “cribado” pero dentro de la “atención a la mujer” preveía la “*detección de grupos de riesgo y el diagnóstico precoz del cáncer ginecológico y de mama, conforme a los programas establecidos por los servicios de salud*” y, como atención a la infancia, “*la detección de factores de riesgo, cuando existan medidas de eficacia comprobada para eliminarlos o reducirlos*”.

Este Real Decreto fue derogado por el *Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre*, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización⁽⁸⁾. En este texto sí se recogen en la cartera de servicios comunes de atención primaria, en general, las “*Actividades para prevenir la aparición de enfermedades actuando sobre los factores de riesgo (prevención primaria) o para detectarlas en fase presintomática mediante cribado o diagnóstico precoz (prevención secundaria)*”. Se incluyen de manera más específica programas preventivos y, en particular, en el punto 3 de su apartado 5 (“Promoción de la salud y prevención de las enfermedades y de las deficiencias”): 3.1 Programas intersectoriales y transversales de promoción y educación para la salud orientados a la mejora de los estilos de vida. 3.2 Programas de carácter intersectorial de protección de riesgos para la salud y prevención de enfermedades, deficiencias y lesiones. 3.3 Programas transversales de protección de riesgos para la salud, de prevención de enfermedades, deficiencias y lesiones, y de educación y promoción de la salud, dirigidos a las diferentes etapas de la vida y a la prevención de enfermedades transmisibles y no transmisibles, lesiones y accidentes. 3.4 Programas de prevención y promoción de la salud dirigidos a grupos de población con necesidades especiales y orientados a eliminar o reducir desigualdades en salud.

A estas previsiones hay que añadir, en materia de salud pública, que el artículo 6 de la

Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública⁽³⁾, establece que el derecho a la igualdad se concretará “en una cartera de servicios básica y común en el ámbito de la salud pública, con un conjunto de actuaciones y programas. Dicha cartera de servicios incluirá un calendario único de vacunación y una oferta única de cribados poblacionales”. El preámbulo advierte que esta ley “debe ser un instrumento clave para evitar la implantación de acciones supuestamente preventivas cuyo beneficio no se ha demostrado científicamente y que pueden causar perjuicios” y, en este sentido, el artículo 20 (Actuaciones específicas sobre cribados), añade que los programas de cribado se deben implantar con la máxima calidad y la mayor accesibilidad para la población y deben regirse por los principios de equidad, pertinencia, precaución, evaluación, transparencia, integralidad y seguridad.

Posteriormente, en el preámbulo de la *Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre*, por la que se modifican los anexos I, II y III del *Real Decreto 1030/2006*⁽⁹⁾, se concibe como una prioridad “detectar las enfermedades en fase presintomática mediante cribado, la genética y la reproducción humana asistida”. Esta orden diseña un programa poblacional de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud para siete enfermedades (nueva redacción del apartado 3.3 del anexo I. Punto 3.3.1.). Se prevé, asimismo, un sistema de información para su seguimiento y evaluación, la publicación de un informe de resultados y el establecimiento de protocolos para que los cribados se aborden de manera homogénea en todas las comunidades autónomas.

Las disposiciones citadas en este apartado y en los siguientes se han recogido en la **tabla 1**.

REQUISITOS PARA EL DISEÑO E IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL

La legislación española prevé ciertos requisitos y garantías para la implantación de un programa de cribado. Se trata de valorar su eficacia, eficiencia y calidad (cuestiones más “técnicas”), pero también la incidencia en los derechos e intereses de los sujetos. En relación con los cribados genéticos, por las especiales características de los datos que se manejan, se ha de prestar una especial atención a esta cuestión, más aún en el caso de cribados de menores (cribado neonatal).

Garantías previstas en la legislación para la implantación del programa. Una de las preocupaciones que puede suscitar la aplicación de un programa de cribado poblacional es su potencial discriminatorio o eugenésico. Es decisivo, en este sentido, que el programa responda a un interés legítimo de mejora de la salud pública y, a la vez, esté sustentado en la libertad de las personas y en el respeto a sus decisiones individuales. El cribado tiene una base poblacional, pero debe estar focalizado en la protección de los derechos y la salud de los individuos. Recordemos que “*El interés y el bienestar del ser humano deberán prevalecer sobre el interés exclusivo de la sociedad o de la ciencia*” (artículo del *Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina* del Consejo de Europa, que entró en vigor en España el 1 de enero del año 2000⁽¹⁰⁾).

En este sentido, el Protocolo al *Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina* del Consejo de Europa, relativo a los análisis genéticos con propósitos de salud, del año 2008 (*Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, Concerning Genetic Testing for Health Purposes*⁽¹¹⁾), advierte que los

Tabla 1
Anclaje normativo básico del cribado neonatal.

Constitución Española 1978 Artículos 43 y 49.	Derecho a la protección de la salud.
	Competencia de los poderes públicos para organizar y tutelar este derecho.
Ley 14/1986,25 abril, General de Sanidad (LGS).	Responsabilidad comunidades autónomas en proporcionar servicios sanitarios.
	Responsabilidad Estado en tareas de dirección básica y coordinación.
Ley 41/2002, de 4 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación.	Información y consentimiento en el cribado con carácter general.
Ley 16/2003, 18 mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud (SNS). Capítulo I (Art 20).	Ordenación prestaciones sanitarias y desarrollo cartera servicios del SNS.
Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (LIB). Art. 54.1	Regula las pruebas genéticas y los cribados genéticos con cualquier finalidad incluida la diagnóstica. (Véase también tabla 2).
	Regula la utilización de muestras remanentes con fines de investigación.
Ley 33/2011, de 4 octubre, General de Salud Pública. Artículos 6 y 20	Derecho a la igualdad en el ámbito de la Salud Pública.
	Deber de garantía de calidad y accesibilidad para la población.
	Delimita el concepto de cribado poblacional.
Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.	Utilización de los datos de los cribados neonatales.
Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del sistema nacional de salud.	Procedimiento para la actualización de la cartera de servicios comunes del SNS.
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.	Utilización de muestras remanentes de cribados con fines de investigación.
Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006 de 15 de septiembre por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.	Prioridad en detectar enfermedades en fase presintomática.

programas de cribado genético deben estar sometidos a una revisión en relación con sus aspectos éticos, que la participación debe ser voluntaria, que es importante que exista una previa evaluación ética y que se compruebe que los sujetos podrán disponer de medidas preventivas o terapéuticas, es decir que exista un potencial beneficio individual (artículo 19).

Estos requisitos se han recogido también en nuestra legislación y se garantizan a través de los siguientes mecanismos cuando se trate de cribados genéticos. Primero, para la realización del cribado se tendrán en cuenta los aspectos psico-sociales y su integración en el sistema sanitario (art. 54.3 LIB). Segundo, el programa específico de cribado de que se trate será evaluado por el comité de ética del centro donde se realice. (art. 54.3 LIB). Tercero, se establecerán los procedimientos apropiados para el seguimiento y evaluación continuada del programa. (art. 54.4 LIB).

Además, en general, se deben aplicar los criterios para determinar la indicación del análisis, de manera que quede justificado y acreditado el beneficio individual, como se explica más adelante.

Información y consentimiento en el cribado con carácter general. Como actuación en el ámbito de la salud, el cribado requiere el consentimiento del sujeto, al que se le debe proporcionar la información adecuada para que pueda tomar una decisión consecuente. Por regla general, el consentimiento se prestará verbalmente, salvo que se trate de procedimientos invasores o que supongan riesgos (art. 4 *Ley 41/2002, de 4 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación*⁽¹⁴⁾).

En el caso de menores que no comprendan el alcance de la intervención, como ocurre en

el cribado neonatal, los representantes legales prestan el consentimiento en su lugar -sustitución del consentimiento- (artículo 9.3c de la *Ley 41/2002*⁽¹⁴⁾). Cuando más de una persona ostenta la representación del menor (por ejemplo, dos progenitores que ostentan la patria potestad -artículo 154 del Código Civil-) son válidos los actos que realice uno de ellos conforme al uso social y a las circunstancias o en situaciones de urgente necesidad (artículo 156 Código Civil). Fuera de estos casos, y si existe riesgo o se trata de actuaciones que no benefician al menor, las dos personas que ostentan la representación deben estar involucradas en la toma de decisiones. Si existiera discrepancia, cualquiera de los dos progenitores podrá acudir al juez quien atribuirá la facultad de decidir al padre o a la madre (artículo 156 del Código Civil). Ante la negativa en relación con una actuación en el menor, el juez sólo podría acordar que se llevara a cabo si existiera una alta probabilidad de beneficio para el menor. Por consiguiente, si dos personas ostentan la representación del menor, deberán prestar ambas su consentimiento para el cribado neonatal y, en su caso, el juez acordará lo que proceda si es que el diagnóstico pudiera representar un beneficio para su salud.

EL CRIBADO GENÉTICO EN LA LEY 14/2007, DE 3 DE JULIO, DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Planteamiento. Si bien el objeto de la LIB⁽⁴⁾, es precisamente regular actividades en el área de la investigación, se añade también dentro de su ámbito la realización de análisis genéticos en el contexto sanitario (artículo 1 apartados 1 y 2). En efecto, en el Título V (“Análisis genéticos, muestras biológicas y Biobancos”), tras disposiciones generales en esta materia (capítulo I, artículos 44 y 45), el capítulo II se refiere a “Análisis genéticos y tratamiento de datos genéticos de carácter personal” (artículos 46 a 57), y allí

se incluye la regulación del cribado genético (artículo 54). Esto se ha justificado en el preámbulo señalando “razones de coherencia sustantiva y sistemática y en atención a los importantes derechos de las personas que pueden hallarse implicados en este tipo de análisis”, lo que suponía que la Ley “no podía renunciar a establecer el marco jurídico en el que ha de situarse la realización de análisis genéticos con cualquier finalidad, incluida la diagnóstica”. En la **tabla 2** se resumen los aspectos más relevantes de la LIB⁽⁴⁾ respecto a los cribados genéticos y que afectan por lo tanto a los programas de cribado neonatal.

Es importante destacar que los principios establecidos en las disposiciones de carácter general se extienden a todos los procedimientos descritos en el título V. Por consiguiente, el cribado genético, según la LIB, se debe ofrecer con las siguientes garantías de carácter general: accesibilidad y equidad (“deberá garantizarse la igualdad en el acceso a los análisis genéticos sin consideraciones económicas y sin requisitos previos relativos a posibles opciones personales”); protección de datos (“se garantizará el derecho a la intimidad y el respeto a la voluntad del sujeto en materia de información, así como la confidencialidad de los datos

Tabla 2
Disposiciones más relevantes en la ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación biomédica (LIB) respecto a los cribados genéticos y que afectan por lo tanto a los programas de cribado neonatal.

La participación requiere consentimiento escrito (El Comité de Ética debe determinar en qué situaciones el CI puede ser expresado verbalmente).
Debe darse información previa por escrito a los representantes legales incluyendo la naturaleza voluntaria de la participación.
Pone de relieve los aspectos psicosociales del programa.
Establece la integración del programa en el Sistema de Salud.
Establece que debe garantizarse la calidad de la prueba de cribado, de las pruebas diagnósticas, el tratamiento y seguimiento, estableciendo indicadores para el seguimiento del programa completo.
Establece que el programa debe ser evaluado por un Comité de Ética.
Contempla el derecho a conocer la información la información y el derecho a no saber.
Contempla la obligación de revelar resultados con relevancia significativa para la salud.
Contempla la posibilidad de revelación de resultados cuando se ha ejercido el derecho a no saber si es necesario para evitar serios daños para la salud de la persona o sus familiares.
Aplica las mismas reglas establecidas para las pruebas genéticas a la prueba de cribado incluyendo la disponibilidad de consejo genético.

genéticos de carácter personal”); c) Gratuidad (“los datos genéticos de carácter personal no podrán ser utilizados con fines comerciales”); y e) Calidad de los datos (“los datos obtenidos de los análisis genéticos no podrán ser tratados ni cedidos con fines distintos en esta Ley”). Además, como desarrollo de la garantía de equidad, se encomienda expresamente a las autoridades sanitarias que la pertinencia del cribado genético se determine según criterios objetivos en atención a las enfermedades que se van a prevenir o tratar (artículo 54.2).

El artículo 54.7 de la LIB advierte expresamente que el régimen establecido para los análisis genéticos “será de aplicación a las pruebas empleadas con ocasión de los cribados genéticos”, aunque se prevén algunas particularidades que responden al carácter de acción de salud pública que reviste el cribado, lo cual justifica algunas diferencias con lo previsto para los análisis genéticos en general. Mientras no se señalen especificidades, la aplicación se extenderá a la práctica de los cribados, por ejemplo, los requisitos de calidad (artículo 56) o de acreditación de centros (artículo 57).

Indicación del cribado genético neonatal. Uno de los aspectos en que se diferencia la regulación de los cribados en general de la prevista para los análisis genéticos, es el que se refiere a la indicación. Según el artículo 46 de la LIB, para la realización de análisis genéticos deberá constatarse una indicación que lo justifique, referida a las características del individuo o su familia, mientras que en el artículo 54, la perspectiva en cuanto al destinatario del análisis es poblacional, no está centrada en las características de un individuo, sino de la población a la que pertenece y por eso “La participación en un cribado genético se ofrecerá a todos los miembros de la población a la que va dirigido”.

Según la Declaración Internacional sobre datos genéticos humanos de la UNESCO, del año 2003⁽¹²⁾, “en el terreno del diagnóstico y la asistencia sanitaria, sólo será éticamente aceptable, por regla general, practicar pruebas o cribados genéticos a los menores de edad o los adultos sin capacidad para dar su consentimiento cuando de ahí se sigan consecuencias importantes para la salud de la persona y cuando ello responda a su interés superior” (artículo 8 d). En esta línea, el Protocolo al Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa, relativo a los análisis genéticos con propósitos de salud, mencionado más arriba, advierte que “solo deberían realizar análisis genéticos en personas sin capacidad para consentir cuando exista un beneficio directo. Cuando, de acuerdo con la ley, un menor no tenga capacidad para consentir, el análisis genético se debería retrasar hasta que adquiera esta capacidad, salvo que este retraso pudiera ser perjudicial para su salud o bienestar”. Siguiendo este mismo criterio, la Orden SSI/2065/2014⁽⁹⁾ dispone que, en el caso de menores, el estudio genético presintomático en enfermedades que aparecen en la edad adulta se deberá diferir hasta que la persona tenga la madurez y competencia necesaria para comprender la naturaleza e implicaciones de su decisión, salvo que existan medidas preventivas eficaces aplicables en la infancia. En enfermedades que aparecen en la infancia y que pueden ser prevenidas o tratadas adecuadamente se deberá realizar lo más cercano posible a la fecha en la que se deben iniciar dichas medidas preventivas y/o terapéuticas. En el caso de menores, el estudio genético de portadores no se realizará hasta que el menor alcance la madurez y competencia necesarias para comprender la naturaleza de su decisión y sus implicaciones y sea, a su vez, capaz de dar su consentimiento. Por otra parte, la técnica se debería limitar a la

adecuada para detectar la condición objeto del cribado: la secuenciación genética completa, si no estuviera científicamente justificada en el caso concreto, podría considerarse contraria al principio de minimización de datos, que cobra mucha relevancia en este contexto y puede suscitar nuevos problemas relacionados con la obtención de información no esperada⁽¹³⁾.

Evaluación del programa de cribado genético. Otra particularidad es la que se recoge en el apartado 3 del artículo 54, según el cual, el cribado “*será evaluado por el comité de ética del centro donde se realice*”. Esto significa que la implantación del cribado es una decisión de las administraciones sanitarias como acción de salud pública y, además, debe pasar el filtro de una revisión en relación con sus implicaciones éticas. La LIB no establece si esta evaluación tiene o no un carácter vinculante, en caso de ser negativa. De acuerdo con el carácter atribuido a las evaluaciones de los comités de ética de la investigación (CEI), el dictamen debería considerarse vinculante si fuera negativo, pero no así para las evaluaciones de los Comités de ética asistencial (CEA), y este artículo no establece qué comité debe evaluar la aplicación del programa en el centro. A favor de atribuir esta función al comité de ética asistencial, se puede sostener que, tratándose de una acción de salud pública, y no de investigación, parece que encaja mejor en las atribuciones de éstos pero, como ha afirmado Javier Sánchez Caro⁽¹⁵⁾, se debe entender que corresponde al CEI, lo que se confirma cuando el artículo 48.3 de la LIB señala, al referirse al cribado, que “*El Comité de Ética de la Investigación determinará los supuestos en los que el consentimiento podrá expresarse verbalmente*”. Para la identificación del CEI competente (el “del centro”), existen varias opciones que parecen admisibles: podría tratarse del comité del hospital o del laboratorio donde se va a realizar el cribado, o de un comité de un ámbito más amplio que abarque la actividad de aquellas instalaciones, lo que favorecería el ofrecimiento

del cribado en condiciones de igualdad en una población. En cuanto a los aspectos que se deben evaluar, véase en esta misma revista la primera parte (sobre los aspectos éticos) de esta serie⁽¹⁶⁾.

Información y consentimiento. Por otra parte, el artículo 57.5 señala que el análisis precisa “*el consentimiento por escrito previo de cada sujeto afectado en los términos previstos en los artículos 4 y 48.3*” lo que supone, como se acaba de mencionar, la posibilidad de que se preste verbalmente. Esta singularidad parece que tiende a facilitar la gestión de un programa con un gran volumen de análisis, de manera que se regresa a la regla general prevista en el artículo 8.2 de la Ley 41/2002⁽¹⁴⁾ (consentimiento verbal para las intervenciones en el ámbito de salud). Además, “*cuando el cribado incluya enfermedades no tratables o los beneficios sean escasos o inciertos, el consentimiento se obtendrá siempre por escrito*”. Lo cierto es que en este caso la implantación de un programa de cribado sería más cuestionable.

El contenido de la información que se debe proporcionar al sujeto antes de que otorgue su consentimiento (sea cual sea la forma que éste revista) se describe en el apartado 6 del artículo 54 de la LIB. En algunos términos coincide y en otros difiere de lo previsto en el artículo 49 (que se refiere a la información previa al consentimiento exigido, en general, en el artículo 48), lo que se debe interpretar en un sentido acumulativo. Es decir, el sujeto deberá ser informado de lo que se recoge en el artículo 54 y, además, cuando sea pertinente, de lo previsto en el 49. Así, cuando se trata de un cribado se exige informar sobre “*a) Las características y objetivos que se persiguen con el cribado. b) La naturaleza voluntaria de la participación. c) La validez y fiabilidad de las pruebas de cribado y de las pruebas diagnósticas de segundo nivel. d) La posibilidad de obtener falsos positivos y, en consecuencia, la necesidad de confirmar o descartar el diagnóstico. e) Los períodos*

de tiempo que transcurrirán entre las distintas etapas del proceso del cribado. f) Las posibilidades existentes de tratamiento y prevención de la enfermedad una vez diagnosticada. g) Las incomodidades, riesgos y acontecimientos adversos que podrán derivarse del proceso diagnóstico, incluyendo los asociados a la toma de muestras y a las medidas terapéuticas o preventivas que ofrezca el programa” (artículo 54.6). Además, en su caso, se advertirá sobre la “posibilidad de descubrimientos inesperados y su posible trascendencia para el sujeto, así como sobre la facultad de éste de tomar una posición en relación con recibir su comunicación”, sobre “la implicación que puede tener para sus familiares la información que se llegue a obtener y la conveniencia de que él mismo, en su caso, transmita dicha información a aquellos” y sobre la disponibilidad de consejo genético (apartados 4º, 5º y 6º del artículo 47). Se debería indicar también las medidas para garantizar la protección de los datos y la confidencialidad y, si la muestra se va a destinar a otros usos, se deberá explicar en qué condiciones y solicitar su consentimiento al efecto (apartados 2º y 3º del artículo 47).

Derecho a no saber en el cribado genético neonatal. El Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (*Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina*), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997⁽¹⁰⁾, en su artículo 10, dispone que, si bien toda persona tendrá derecho a conocer toda información obtenida respecto a su salud, deberá respetarse la voluntad a no ser informada. El derecho a no saber se recogió en la *Ley 41/2002*⁽¹⁴⁾ cuyo artículo 4 señala que “los pacientes tienen derecho a conocer con motivo de cualquier actuación en el ámbito de la salud, toda la información disponible sobre la misma, salvando los supuestos exceptuados por la ley. Además, toda persona tiene derecho a que se respete su voluntad de no ser informado”.

Además, el derecho a la información y el derecho a no saber están recogidos en la LIB⁽⁴⁾ (artículo 49).

No obstante, es dudoso que los representantes del menor pudieran optar por la ignorancia de los resultados de la prueba de cribado: téngase en cuenta que ostentan deberes de cuidado que exigen conocer esta información, incluso si aporta datos sobre sus propias características genéticas, que, además, puede tener implicaciones para otros hijos que pudieran compartir mutaciones y, si procede, deberían acceder también a los beneficios del diagnóstico. Sí podrán decidir no someterse ellos mismos al análisis.

CRIBADO NEONATAL, PROTECCIÓN DE DATOS Y GESTIÓN DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS

El uso secundario de los datos. La normativa relativa a la protección de datos de carácter personal, exige la identificación de una base legal para el procesamiento de los datos (una de las previstas en el artículo 6 del *Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016*, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de sus datos personales y a la libre circulación de estos datos -Reglamento general de protección de datos⁽¹⁷⁾, en adelante RGPD-). Además, si se trata de datos sensibles, debe concurrir una circunstancia que permita el procesamiento (de las previstas en el art. 9.2 del RGPD). En el caso del cribado neonatal, el tratamiento de los datos se basa en el consentimiento, pero también se puede considerar la protección de los intereses del afectado y el cumplimiento de una misión realizada en interés público prevista por la ley, como se ha visto más arriba. A partir de esta base legal, los datos pueden utilizarse en las situaciones previstas en el artículo 9.2 del RGPD, si bien algunas

exigen que los Estados hayan desarrollado previsiones legales al efecto.

Pues bien, estas situaciones (entre otras) se refieren a las siguientes finalidades: gestión de los sistemas y servicios de asistencia sanitaria y social, (letra h); garantía de elevados niveles de calidad y de seguridad de la asistencia sanitaria y de los medicamentos o productos sanitarios (letra i); archivo en interés público, investigación científica o histórica o fines estadísticos (letra j). En los tres casos, se exige una base en el Derecho de la Unión o de los Estados miembros.

La *Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales*⁽¹⁸⁾ -LOPDGDD- ha identificado este sustento normativo en el apartado primero de su Disposición Adicional 17ª, según el cual, se encuentran amparados en las letras g), h), i) y j) del artículo 9.2 del RGPD los tratamientos de datos relacionados con la salud y de datos genéticos que estén regulados en las leyes que se mencionan y en sus disposiciones de desarrollo. Por consiguiente, la utilización de los resultados de los cribados neonatales será legítima cuando se utilice con aquellos fines en los términos previstos en la legislación.

El control de calidad y la evaluación de los programas de cribado, como obligación recogida en la normativa citada más arriba, legitima el acceso a los resultados a las personas y entidades que tengan atribuida estas funciones, y siempre en condiciones que garanticen la confidencialidad.

En el mismo sentido, la realización de estudios epidemiológicos para orientar la prevención de riesgos y la planificación sanitaria, puede considerarse base legal para mantener en estos archivos los datos de los pacientes (entre otras, la LGS que, en su artículo 23 establece que las administraciones sanitarias, de acuerdo

con sus competencias, “*crearán registros y elaborarán los análisis de información necesarios para el conocimiento de las distintas situaciones de las que puedan derivarse acciones de intervención de la autoridad sanitaria*”).

Por lo que se refiere a la utilización de los datos con fines de investigación biomédica, la propia Disposición Adicional 17ª establece el régimen correspondiente.

Toda esta legislación se aplicará sin perjuicio de lo previsto en el RGPD y en la LOPDGDD en relación con medidas de seguridad, obligaciones de los responsables del tratamiento y derechos de los sujetos.

Obtención, utilización y almacenamiento de las muestras biológicas. La obtención de la muestra del menor a través de un procedimiento invasivo está justificada porque es imprescindible para la realización del cribado, tras la ponderación de riesgo –mínimo- y de beneficio. La obtención de muestra adicional con otra finalidad (en la misma o en otra intervención), deberá estar igualmente justificada en relación con este otro propósito. Recuérdese que, entre otras limitaciones, no se podrán realizar procedimientos invasivos en menores cuando sea imprescindible en el sentido de que la investigación no se pueda realizar con personas capaces de prestar su consentimiento (artículo 20.1 b de la LIB). Por esta razón, no parece procedente extraer muestra de neonatos, con ocasión de la extracción para cribado, simplemente con fines de almacenamiento para una eventual investigación si es que no existe un interés específico y definido. Además, debería contarse con el dictamen favorable de un CEI en relación con esta extracción en particular (artículo 62 de la LIB). Esto es aplicable al supuesto en que se solicite extracción de sangre para un programa piloto, puesto que no se trataría de una intervención en el marco de un procedimiento clínicamente validado.

En cuanto a la muestra remanente del procedimiento diagnóstico, podría destinarse a investigación cuando se hubiera informado y consentido expresamente, en los términos de la LIB (capítulos III y IV del Título V) y del *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⁽¹⁹⁾.

Un asunto discutido en relación con el almacenamiento y el uso de muestras de menores con fines de investigación biomédica es la necesidad u oportunidad de contactar con el sujeto para solicitar que consienta por sí mismo cuando alcance la mayoría de edad, lo cual cobra sentido cuando las muestras se van a almacenar durante largos periodos de tiempo y para áreas amplias de investigación (en colecciones o biobancos).

La *Recomendación del Consejo de Europa CM/Rec (2016)6 relativa a la investigación con material humano*⁽²⁰⁾, prevé que se deberían hacer “esfuerzos razonables” para contactar con el donante cuando alcance la mayoría de edad y solicitarle su consentimiento en relación con la utilización de su muestra (arts. 12.5). No obstante, ni la LIB ni el *Real Decreto 1716/2011* prevén esta obligación, tampoco el RGPD ni la LOPDGDD y lo cierto es que, legalmente, el consentimiento que prestan los representantes legales en lugar del menor sigue siendo válido alcanzada la mayoría de edad.

Ahora bien, teniendo en cuenta la relevancia que puede tener para las personas el análisis de sus muestras, la edad del sujeto en el momento de la donación debería ser tenida en cuenta a efectos del artículo 32.2 del *RD 1716/2011*, según el cual, el comité de ética deberá decidir

en el supuesto concreto si es necesario el consentimiento específico del sujeto para una determinada investigación. Además, la utilización de las muestras deberá estar sujeta a las limitaciones propias de la investigación pediátrica mientras el sujeto sea menor.

En todo caso, como se señaló por el Grupo de trabajo sobre gestión de datos genómicos⁽²¹⁾, el responsable del biobanco o de la colección de muestras deberán tener en cuenta la fecha en que el sujeto alcance la mayoría de edad a efectos de futuros contactos (p. ej., para informar sobre el cierre del biobanco o de la colección de muestras, para comunicar un hallazgo relevante para la salud, etc.), y también de que esté a su disposición la información prevista en el artículo 32 (art. 32.3: “*En el caso de utilización de muestras de menores de edad con fines de investigación biomédica, según lo previsto en el artículo 58.5 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, el biobanco y las personas responsables de la colección o del proyecto de investigación tendrán la información a la que se refiere el apartado 1 de este artículo a disposición de la persona representante legal del sujeto fuente hasta que este alcance la mayoría de edad, y del propio sujeto fuente a partir de ese momento*”).

CONCLUSIONES

El cribado neonatal en España está concebido como una herramienta de salud pública enfocada al beneficio de los individuos que participan en él, como prestación sanitaria en la que están involucradas las autoridades del Estado y de las Comunidades Autónomas. Se debe sustentar en los principios de eficacia, eficiencia, equidad y no discriminación. El respeto a los derechos a la intimidad, protección de datos, no discriminación, y autonomía se garantiza a través de su reconocimiento en la legislación sobre intervenciones en el ámbito de la salud en general, que se han ido aprobando desde el año 1986. La legislación, además, ya en el siglo

XXI, ha reforzado las garantías para el cribado genético, que presenta implicaciones particulares por la naturaleza de los datos que obtienen, proyectando hacia el cribado genético las previstas para la realización de análisis genéticos y añadiendo ciertos requisitos adicionales. Las particularidades de la indicación del análisis genético en neonatos son también, por consiguiente, aplicables a estos programas. Los principios de transparencia y respeto a la voluntad de los afectados vertebran este sistema que establece la obligatoriedad de la valoración de las implicaciones legales, éticas y sociales de cada programa en particular.

AGRADECIMIENTOS

Grupo de Investigación Cátedra de Derecho y Genoma Humano. Financiado por el Departamento de Educación del Gobierno Vasco (Grupos de Investigación del Sistema Universitario Vasco. Referencia número IT1066-16).

BIBLIOGRAFÍA

- Boletín Oficial del Estado. Ley 14/1986, de 25 de Abril, General de Sanidad. BOE núm. 102, de 29-04-1986.
- Boletín Oficial del Estado. Ley 16/2003, de 18 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. BOE núm. 128, de 29-05-2003.
- Boletín Oficial del Estado. Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública. BOE núm. 240, de 05-10-2011.
- Boletín Oficial del Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. BOE núm. 159, de 04-07-2007.
- Carlos Romeo, Las prácticas eugenésicas: nuevas perspectivas en La eugenesia hoy, Comares, Granada, 1999, (3-27:11).
- María Jorqui, Análisis genéticos en el ámbito asistencial. Reflexión ético-jurídica, Comares, Granada, 2010. p. 107.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 63/195 de 20 de enero, de Ordenación de prestaciones sanitarias. BOE núm. 35, de 10-02-1995.
- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del sistema nacional de salud. BOE núm. 222, de 16-09-2006.
- Boletín Oficial del Estado. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006 de 15 de septiembre por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. BOE núm.269, de 06-09-2014.
- Boletín Oficial del Estado. Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. BOE núm. 251, de 20-10-1999.
- Council of Europe. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Genetic Testing for Health Purposes. CETS N° 203. Strasbourg, 27-11-2008.
- UNESCO. Declaración Internacional sobre datos genéticos humanos. UNESDOC de 16-10-2003.
- Bartha M. Knoppers, KarineSénécal, Pascal Borry, Denise Avard, Whole-Genome Sequencing in Newborn Screening Programs, Science Translational Medicine, 26 March 2014 Vol 6 Issue, 229.
- Boletín Oficial del Estado. Ley 41/2002, de 4 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación. BOE núm. 274, de 15-11-2002.
- Javier Sánchez Caro, Las enfermedades raras: aspectos éticos y jurídicos específicos sobre el consejo y el cribado genéticos, Revista de derecho y genoma humano: genética, biotecnología y medicina avanzada / Law and the human

genomereview: genetics, biotechnology and advanced medicine, núm. 35, 2011, p. 131.

16. Pàmpols Ros T, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, Martín Arribas C, García López FJ, Nicolás Jiménez P, Dulín Iñiguez E, Labrador Cañadas MA. Medio siglo de cribado neonatal en España: evolución de los aspectos éticos, legales y sociales (AELS). Parte I, aspectos éticos. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 18 de enero e202101008.

17. Diario Oficial de la Unión Europea. Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de sus datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos. L 119, de 04-05-2016.

18. Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. BOE núm. 294, de 06-12-2018.

19. 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 02-12-2011.

20. Council of Europe. Recommendation of Ministers to Member States CM/Rec (2016) 6 on research on biological materials of human origin. Adopted by Committee of Ministers on 11-05-2016.

21. Grupo de trabajo en gestión de datos genómicos, Gestión de datos genómicos en clínica y en investigación, Instituto Roche, 2015, pp. 91 y ss. Disponible en: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/contenidos.instituto-roche.es/pdf/2015/gen_data.pdf

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 18 de diciembre de 2020

Aceptado: 12 de enero de 2021

Publicado: 26 de enero de 2021

MEDIO SIGLO DE CRIBADO NEONATAL EN ESPAÑA: EVOLUCIÓN DE LOS ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y SOCIALES (AELS). PARTE III, ASPECTOS SOCIALES

M^a Vicenta Labrador Cañadas (1), Teresa Pàmols Ros (2,10,11), Elena Dulin Iñiguez (3), Antonio Pérez Aytés (4,10), José Miguel García Sagredo (5,10), Aránzazu Díaz de Bustamante (6,10), Concepción Martín Arribas (7,11), Fernando José García López (8,11) y Pilar Nicolás Jiménez (9,11).

- (1) Unidad de Programas de Cribado. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad. Madrid. España.
- (2) Sección de errores congénitos del metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínico. Barcelona. España.
- (3) Experta en cribado neonatal. Asesora de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. Madrid. España.
- (4) Grupo de Investigación en Perinatología. Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital La Fe. Valencia. España.
- (5) Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid. España.
- (6) Unidad de Genética. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid. España.
- (7) Subdirección General de Investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.
- (8) Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.
- (9) Cátedra de Derecho y Genoma Humano. Universidad del País Vasco. Leioa, Bilbao. España.
- (10) Comisión de ética de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH). España.
- (11) Comité de Ética de la Investigación (CEI) del Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Las bases para la toma de decisiones acerca del desarrollo de los programas de cribado de Salud Pública no son exclusivamente médicas, sino también sociales. En esta parte III del artículo se contemplan los actores que intervienen en la gobernanza de los programas, cómo son las autoridades sanitarias, las sociedades científicas y profesionales, así como las familias y su movimiento asociativo.

En primer lugar, se analiza el papel de las instituciones/autoridades sanitarias en el desarrollo de los programas y en la evolución del modelo para la toma de decisiones, hasta el actual basado en la evidencia, así como en la elaboración de una opinión experta, imparcial y transparente en política sanitaria y su coordinación en el marco del Sistema Nacional de Salud (SNS). Y, de acuerdo con dicha evidencia y con el consenso, las instituciones/autoridades sanitarias han tratado de conseguir un abordaje más homogéneo y conforme a criterios de calidad del programa de cribado neonatal en todo el territorio.

A continuación, se aborda el papel de las sociedades científicas y profesionales, especialmente de la Sociedad Española de Química Clínica (actualmente Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCM)), a través de la Comisión de Errores Congénitos del Metabolismo, y de la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE), que desde 1985 y durante 33 años recogieron los datos de actividad de los centros de cribado y establecieron un foro de debate, intercambio de conocimientos y colaboración entre ellos y con las autoridades sanitarias. De ellas, destaca el importante papel de la Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) desde 1999 en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes.

Finalmente, se contempla el papel de las familias y los aspectos psicosociales del programa, así como la evolución del movimiento asociativo, con especial mención a la fundación en 1990 de la Federación Española de PKU y otros trastornos (FAEPPKU) (que pasó después a llamarse la Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias) y en 1999 de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). Estas asociaciones han contribuido notablemente al empoderamiento de los pacientes, a apoyar la investigación y la formación y a establecer una red de colaboración y soporte para los pacientes y sus familias. Y aunque están en contacto y colaboran con las autoridades sanitarias, hasta el momento no han participado en la elaboración de decisiones y en la gobernanza de los programas.

El espíritu de superación y mejora ha marcado la evolución de los programas durante este medio siglo al incluir el desarrollo de sus aspectos éticos, legales y sociales. Se aproximan desafíos tecnológicos importantes y habrá que saber utilizarlos con eficiencia, proporcionalidad y justicia en el mejor interés del niño y, por extensión, de la familia y de la sociedad.

Palabras clave: Cribado neonatal, Cribado neonatal de enfermedades raras, Aspectos éticos, legales y sociales (AELS), Modelos de desarrollo de políticas de cribado, Modelo improvisado, Modelo basado en la evidencia, Gobernanza de los programas, Papel de las sociedades científico profesionales, Aspectos psicosociales, Organizaciones de pacientes.

ABSTRACT

Half a century of newborn screening in Spain: Evolution of ethical, legal and social issues (ELSIs). Part III, social issues

Decision making for the development of newborn screening programs is based on not only medical but also social concerns and involves different stakeholders. Part III of the article focuses on their role in the governance of the programs.

First of all, we consider the proactive role that health authorities has played in the evolution to an evidentiary model of policy development currently based on evidence, just as in the preparation of an expert, impartial and transparent opinion on health policy and its coordination with the national health system. And, in accordance with this evidence and with the consensus, health authorities following quality criteria have made an attempt to achieve a more homogeneous approach of the neonatal screening program throughout the territory.

Secondly, we address the role of several scientific and professional societies in newborn screening. Among them, it deserves to be mentioned the Spanish Society for Clinical Chemistry, currently Spanish Society of Laboratory Medicine (SEQCM[®]), and its Commission of Inborn errors of metabolism and the Spanish Society for Newborn Screening (AECNE), which since 1985 and for thirty three years collected the activity of newborn screening centers and established a forum for debate, sharing of knowledge and cooperation among screening centers and with health authorities. Since 1999, the Spanish Society for Inborn Errors of Metabolism (AECOM) exercises an important activity in the field of diagnosis treatment and follow up of patients.

Finally, we consider the role of families and the psychosocial aspects of the programme, and the associative activity of patient organizations. In 1990 the Spanish federation of PKU and other disorders (FAEPPKU) was found, renamed currently as The Spanish Federation of Inherited Metabolic Diseases; together with the Spanish Federation for Rare Diseases (FEDER), found in 1999, they both have clearly contributed to the patient's empowerment, supporting research and education and establishing a network of cooperation and support for patients and their families. Patient organizations collaborate with health authorities but they have not participated in policy decision making yet.

During this half century, the evolution of newborn screening programs have been characterized for a spirit of improvement, by including the development of ethical, legal and social issues. Important technological challenges lie ahead and it will be necessary to know how to use them efficiently, proportionally and fairly in the best interest of newborns and by extension of their family and society.

Key words: Newborn screening, Newborn screening for rare diseases, Ethical, legal and social issues (ELSIs), Models of development of newborn screening policies, Evidentiary model of policy development, Extemporary model, Governance of newborn screening programs, Scientific and professional societies, Psychosocial aspects, Patient organizations.

Correspondencia:

M^a Vicenta Labrador Cañadas
Unidad de Programas de Cribado
Ministerio de Sanidad
Paseo del Prado, 18-20
28014 Madrid, España
mvlaborador@msbs.es

Cita sugerida: Labrador Cañadas MV, Pàmols Ros T, Dulin Iñiguez E, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, Díaz de Bustamante A, Martín Arribas C, García López FJ, Nicolás Jiménez P. Medio siglo de cribado neonatal en España: evolución de los aspectos éticos, legales y sociales (AELS). Parte III, aspectos sociales. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 26 de enero e202101016.

INTRODUCCIÓN

Las bases para la toma de decisiones acerca del desarrollo de los programas de Salud Pública no son exclusivamente médicas, sino también sociales, y en la gobernanza de los programas de cribado neonatal intervienen diversos tipos de actores. Pertenecen a la sociedad (grupos de apoyo de pacientes, ciudadanos en general), la industria (biotecnológica, farmacéutica), la medicina (profesionales sanitarios, investigadores, sociedades científicas y profesionales) y las autoridades sanitarias/los gobiernos.

Durante los últimos 40 años, la búsqueda de evidencias empíricas respecto a la validez analítica, la validez clínica, la utilidad clínica y los aspectos programáticos han articulado los criterios para desarrollar los programas de cribado, pero no siempre han sido debidamente utilizados. Las decisiones políticas tomadas en el pasado han seguido a menudo uno de los dos modelos complementarios: el improvisado y el basado en la evidencia, que describen los mecanismos por los cuales las nuevas intervenciones son aceptadas como práctica médica estándar.

El modelo improvisado es descriptivo y reconoce el papel contextual de varios actores que abogan unilateralmente por sus intereses, especialmente grupos de pacientes entusiastas del valor potencial del cribado para “su enfermedad” -de acuerdo con sus percepciones de que el cribado mejoraría su propia vida-, los representantes de la industria que buscan oportunidades comerciales, los profesionales especialistas determinados a avanzar en la sofisticación de las tecnologías en su área, e incluso políticos que pueden tener intereses propios, ya que defender la salud del niño es una oportunidad atractiva. Todas estas aspiraciones son legítimas, pero no necesariamente van a repercutir en el bienestar y en la protección de la salud de los individuos y de la comunidad, que son los objetivos de la Salud Pública, por lo que es

posible que este modelo haga emerger un programa, independientemente de su efectividad.

El modelo basado en la evidencia es prescriptivo y tiene tres características: el reconocimiento de la importancia de evaluar los datos empíricos, epidemiológicos y clínicos antes de tomar una decisión, la evaluación de los beneficios y riesgos y si los beneficios justifican los costes y, finalmente, la consideración del consenso del público en tanto que las decisiones tienen una carga de valores que conciernen a la sociedad en su conjunto⁽¹⁾.

La introducción del cribado neonatal de la fenilcetonuria, hace más de 60 años, fue influenciada en EE.UU. por importantes factores contextuales como el grupo de presión de la *National Association for Retarded Children*, la Fundación *March of Dimes* (formada por padres de niños afectados por este y otros trastornos), por especialistas en genética y por el interés personal de la familia Kennedy en la prevención de la discapacidad intelectual. Estos factores contextuales siguieron pesando en la expansión de los programas mediante la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) tres décadas más tarde, incluyendo la influencia de profesionales, de asociaciones de pacientes, de grupos de presión, de la actividad proactiva de los laboratorios privados y del relevante papel del *American College of Medical Genetics*. EE.UU. y el Reino Unido han sido descritos en este sentido como dos extremos internacionales: EE.UU. con el grupo de presión público y político, impulsando la rápida expansión del número de enfermedades incluidas en los programas, y el Reino Unido con una aproximación más científica, poniendo el énfasis en criterios universales y datos cuantitativos⁽²⁾. Como contrapartida, también habría que mencionar que en el Reino Unido desde 1965 solo se han añadido al programa ocho enfermedades y la comunidad de pacientes con enfermedades raras pide que se oiga su voz en la construcción de los programas futuros⁽³⁾.

La planificación de los programas de cribado debe ser capaz de anticiparse a los desafíos y progresos de los desarrollos tecnológicos de forma segura y efectiva en vez de ser reactiva y estar fuertemente influenciada y guiada por factores externos. Teniendo en cuenta los ciclos históricos, el cribado neonatal se asoma a un escenario de grandes cambios y se enfrenta a una oleada de presiones, incluyendo los nuevos tratamientos no farmacológicos y nuevas tecnologías como las de secuenciación genómica masiva⁽⁴⁾. No hay una solución simple para la toma de decisiones, pero sí unos aspectos clave que cada país necesita plantear para guiarlas: quién se beneficia del programa y cómo garantizar la transparencia de las decisiones y el papel del gobierno⁽⁵⁾.

En los tres apartados siguientes se resume la implicación y el papel en España a lo largo de estos últimos cincuenta años de tres actores relevantes en la implementación de los programas: las instituciones y las autoridades sanitarias; las sociedades científicas y profesionales; y las familias, las asociaciones de pacientes y la sociedad en general.

INSTITUCIONES Y AUTORIDADES SANITARIAS

El inicio de los primeros programas de cribado neonatal se inscribe históricamente en el ámbito de la prevención de la discapacidad intelectual. En España, los primeros avances en la protección de los niños con discapacidad intelectual tienen lugar en 1910 con la creación del Patronato Nacional de Sordomudos, Ciegos y Anormales. Pero no sería hasta medio siglo después cuando la mayoría de los países desarrollados alcanzaron las condiciones médicas y sociales para reducir la mortalidad infantil por debajo del 20%, gracias a un mejor nivel de asistencia al parto, a los notables avances en el control de las enfermedades infecciosas y parasitarias y a la mejora en las

condiciones nutricionales de la población infantil. Con ello emergieron los trastornos congénitos/genéticos como causa importante de morbilidad y al mismo tiempo se empezó a disponer de tecnología para diagnosticarlos.

En España es a finales de los años 60 cuando se realizan los primeros estudios sobre la detección precoz de errores congénitos del metabolismo en la Universidad de Granada y en el Centro de Investigación de Alteraciones Moleculares y Cromosómicas (CIAMYC) de la misma ciudad en 1968. Paralelamente, en Barcelona, en el Instituto Provincial de Bioquímica de la Diputación de Barcelona (IBC) en 1969, con la detección neonatal de la fenilcetonuria y su tratamiento como su principal objetivo. Unos años más tarde, en 1976, se inicia en Madrid un programa piloto para el hipotiroidismo congénito⁽⁶⁾.

En 1976 se crea el Real Patronato de Educación Especial presidido por SM la Reina Sofía, que encarga al Dr. Federico Mayor Zaragoza el desarrollo del llamado *Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad*. Dicho plan planteaba objetivos en los ámbitos metabólico-genético, perinatólogo y nutricional-pediátrico y, entre otras acciones, regulaba el establecimiento de una red técnica que permitiera la detección precoz de alteraciones metabólicas en el recién nacido⁽⁷⁾. Dos años después, en 1978, se publica el *Real Decreto 2176/1978* mediante el que se encomienda al Ministerio de Sanidad y Seguridad Social la realización y gestión de dicho plan⁽⁸⁾. En 1980 existen ya 10 centros de cribado que cubren al 25% de los recién nacidos españoles^(6,9).

En 1982 se publica la *Orden de 30 de marzo*⁽¹⁰⁾ que dicta las normas para su aplicación, que incluye la distribución de 1.100 millones de pesetas para atender a sus objetivos e indica que la ejecución del Plan puede efectuarse mediante acciones directas de la Dirección General de Salud Pública o concertadas por

ésta. En los años siguientes, los programas de cribado neonatal de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria continúan extendiéndose por toda España, con veinte centros de detección, y se alcanza la cobertura del 100%.

En 1986, la *Ley General de Sanidad 14/1986 de 25 de abril* configura el Sistema Nacional de Salud (SNS) como el conjunto de los servicios de salud de la Administración del Estado y de los servicios de salud de las comunidades autónomas (CC.AA.) y las faculta para que asuman las competencias en Salud Pública, entre ellas las de la aplicación del citado plan.

El 4 de junio de 1990, el Consejo interterritorial del SNS (CISNS) aprueba el *Programa integrado de salud materno infantil* que incluye el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria.

Unos diez años después, a finales de los 90, se desarrolla una nueva tecnología para el cribado, la espectrometría de masas en tándem (MS/MS), el avance más significativo desde la implantación del cribado neonatal en la década de 1970. Éste es uno de los hechos que impulsa al Ministerio de Sanidad a ejercer un papel proactivo en el ámbito de los programas de cribado neonatal, coordinando la evaluación de la efectividad clínica y el coste efectividad del cribado neonatal mediante MS/MS. Esta evaluación fue recogida en dos informes publicados en 2006^(11,12). Entre las conclusiones de estos informes se destacaba que la tecnología MS/MS disponía de potencial para la detección simultánea de un amplio número de errores congénitos del metabolismo, entre los cuales la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (deficiencia de MCAD) y la fenilcetonuria (PKU) fueron las mejores candidatas para ser incluidas en un programa ampliado mediante dicha tecnología. Se remarcaba también que la decisión de incluir una determinada patología en el programa debería

basarse, además de en consideraciones tecnológicas, en la capacidad del cribado de alterar de forma favorable el pronóstico de la enfermedad tras su detección e intervención de forma precoz. En cuanto a los aspectos éticos, la revisión citaba los criterios de la Organización Mundial de la Salud⁽¹³⁾ y las recomendaciones del Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III⁽¹⁴⁾.

Ese mismo año 2006, por mandato del CISNS, se constituyó un grupo de trabajo formado por los responsables de estos programas en cada comunidad autónoma y la entonces Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública del, entonces, Ministerio de Sanidad y Consumo, con el objetivo de hacer un análisis de la situación de las actividades de cribado neonatal y realizar propuestas de mejora y optimización. Como fruto de este trabajo se elaboró un informe sobre los programas de cribado neonatal en España⁽¹⁵⁾. El informe concluía que los programas necesitaban una revisión interna y que deberían reorientarse hacia la equidad, la eficiencia y la Salud Pública.

También en 2006 se publica el Real Decreto por el que se establece la cartera de servicios comunes del SNS⁽¹⁶⁾, en el que ya se recoge la *Detección de metabolopatías* como una de las prestaciones de la cartera de servicios comunes de Atención Primaria y se indica que en el procedimiento de actualización de la cartera de servicios “*habrá de garantizar que ninguna nueva técnica, tecnología o procedimiento clínico relevante se generalice en el sistema sin una previa evaluación pública de su seguridad, eficacia, coste y utilidad*”.

En 2007, la *Ley de investigación biomédica 14/2007, de 3 de julio*, introduce en nuestra legislación la definición de cribado genético como “*un programa de Salud Pública, dirigido*

a la identificación de determinantes genéticos en individuos, para los cuales una intervención médica precoz pudiera conducir a la eliminación o reducción de la mortalidad, morbilidad o discapacidades asociadas a tales determinantes". Esta ley establece el ámbito jurídico en el que han de situarse las pruebas genéticas y los cribados genéticos tanto en la investigación como en la asistencia (ver parte II. "Marco legal" de este artículo).

En 2009, el CISNS aprueba la Estrategia de Enfermedades Raras del SNS⁽¹⁷⁾, un documento que establece un conjunto de objetivos y recomendaciones para mejorar la calidad de las intervenciones y los resultados de los servicios y de la atención sanitaria en relación con las enfermedades raras, que representa el consenso entre el Ministerio de Sanidad y Política Social, el Ministerio de Ciencia e Innovación, las CC.AA., las asociaciones de pacientes y las sociedades científicas, y que sitúa la atención a las enfermedades raras como una prioridad de Salud Pública. Entre sus siete líneas de actuación recoge la detección precoz de enfermedades raras.

En diciembre de 2010, la Comisión de Salud Pública (CSP) del CISNS aprueba el *Documento marco sobre cribado poblacional*⁽¹⁸⁾ con el objetivo de establecer los criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre programas de cribado en el SNS, así como los requisitos clave para su implantación a lo largo del ciclo de vida, para aumentar la efectividad, maximizar los beneficios y minimizar el daño. Este documento fue el primer paso para impulsar en todo el país programas de cribado con los mismos niveles de calidad, con lo que se mejoró así la perspectiva poblacional y de Salud Pública en su planificación, gestión y evaluación.

En 2011, la promulgación de la *Ley 33/2011 General de Salud Pública, de 4 de octubre*, supuso un gran avance en la coordinación y armonización de las prestaciones de Salud Pública

de los programas de cribado en todo el SNS, al constituir una oferta única de cribados poblacionales en la cartera común de servicios del SNS. Esta ley incorpora los principios de equidad y salud en todas las políticas y recoge que corresponde a las autoridades sanitarias promover que los programas de cribado se implanten con la máxima calidad y la mayor accesibilidad posible para la población, mediante las campañas oportunas. Además, supone un instrumento clave para evitar la implantación de acciones supuestamente preventivas cuyo beneficio no se haya demostrado científicamente y que puedan causar perjuicios.

En 2012 se producen tres hechos que junto con la *Ley General de Salud Pública* han marcado la prioridad del Ministerio de Sanidad en relación a los programas de cribado:

- El primero de ellos es la promulgación del *Real Decreto-Ley 16/2012*⁽¹⁹⁾, que supuso un cambio sustancial en la cartera común de servicios del SNS al separar una cartera común básica de servicios asistenciales cubiertos de forma completa por la financiación pública de otras carteras (cartera complementaria de las CC.AA., cartera común suplementaria y cartera común de servicios accesorios). Cabe destacar que esta norma establece que "*la prestación de estos servicios se hará de forma que se garantice la continuidad asistencial, bajo un enfoque multidisciplinar, centrado en el paciente, garantizando la máxima calidad y seguridad en su prestación, así como las condiciones de accesibilidad y equidad para toda la población cubierta*". Además, esta norma profundiza en cómo debe realizarse cualquier actualización de la cartera de servicios, especificando que solo podrán incorporarse para su financiación pública técnicas que aporten una mejora en términos de seguridad, eficacia, eficiencia o utilidad demostrada y teniendo en cuenta la valoración del impacto económico y organizativo, que en el ámbito de los cribados poblacionales es esencial.

- El segundo, la creación de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS), que participa en el desarrollo de la cartera común de servicios del SNS mediante la evaluación de nuevas técnicas, tecnologías o procedimientos, con carácter preceptivo y previamente a su utilización en el SNS, contribuye al incremento de la calidad, equidad, eficiencia y cohesión en el mismo. Desde su creación, esta red, y especialmente las agencias de evaluación Avalia-t y el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), han jugado un papel esencial en los avances en el programa de cribado neonatal.

- El tercero, la creación por el CISNS de un grupo de trabajo de desarrollo de la cartera común de servicios del SNS con el objetivo de revisar dicha cartera para identificar y priorizar las prestaciones que es preciso detallar, clarificar o concretar. Entre los temas prioritarios propuestos se encuentran las actividades para detectar las enfermedades en fase presintomática mediante cribado. Para tratar este tema se constituyen dos grupos de trabajo, uno sobre programas de cribado neonatal y otro sobre programas de cribado de cáncer, coordinados por el Ministerio de Sanidad y en los que participaron representantes de las CC.AA., de las sociedades científicas y de la RedETS. El método de trabajo fue la revisión del cumplimiento de los dieciocho criterios del documento marco sobre cribado poblacional⁽²⁰⁾. La propuesta final de enfermedades a incluir en el programa de cribado neonatal tuvo en cuenta, como es preceptivo, los resultados de los informes que sobre eficacia clínica y coste efectividad elaboró la RedETS.

Este trabajo culmina con la publicación, en noviembre de 2014, de la *Orden SSI/2065/2014*⁽²¹⁾, que concreta y actualiza la cartera común de servicios asistenciales del SNS en lo relativo al cribado de enfermedades

endocrino-metabólicas al establecer, por primera vez, el conjunto de enfermedades que forman parte del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del SNS: el hipotiroidismo congénito, la fenilketonuria, la fibrosis quística, la deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (deficiencia de MCAD), la deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga (deficiencia de LCHAD), la acidemia glutárica tipo I (GA-I) y la anemia falciforme.

En 2015 se desarrolla el Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal (SICN) para realizar el seguimiento del programa y su evaluación anual respecto al cumplimiento de sus objetivos de calidad, objetivos que un año antes había aprobado el CISNS⁽²²⁾. En 2017 se publica el primer informe de evaluación con los datos de 2016, primer año en que las siete enfermedades del programa de cribado debían estar implantadas en todo el territorio estatal. El SICN forma parte del Sistema de Información del SNS y en 2019 se convertirá, además, en una operación estadística del Instituto Nacional de Estadística.

También en 2015, el Consejo de Ministros aprueba el Real Decreto por el que se crea y regula el Registro Español de Enfermedades Raras⁽²³⁾, con el objetivo de proporcionar información epidemiológica sobre las enfermedades raras, su incidencia y prevalencia, para facilitar la planificación y gestión sanitaria y para evaluar las actividades preventivas y asistenciales en el ámbito de este tipo de enfermedades.

En junio de 2017 la CSP aprueba la puesta en marcha de forma permanente de la Ponencia de cribado poblacional. Esta ponencia, formada por un representante de cada comunidad y ciudad autónoma y coordinada por el Ministerio de Sanidad, tiene como principal objetivo aportar una opinión experta, imparcial y transparente

en política sanitaria sobre los programas de cribado, para promover la coordinación de estos programas en el marco del SNS y avanzar en la calidad y en la homogeneidad de los programas implantados.

Una de las líneas prioritarias de la ponencia es el programa de cribado neonatal y, por ello, retoma y da continuidad al trabajo del grupo de expertos creado en 2012. Se continúa con la evaluación de nuevas enfermedades en coordinación con la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS. Contando con la colaboración de la RedETS, hasta la fecha se han evaluado quince enfermedades, una de las cuales (el déficit de biotinidasa) cumple con los criterios para ser objeto de cribado y ya se ha iniciado el procedimiento para su incorporación al programa.

Pero si incorporar nuevas enfermedades al programa es importante, más aún lo es avanzar en la calidad del mismo. Por ello, también se está trabajando para establecer documentos de consenso de cara al desarrollo de cada una de las etapas del programa, con el objetivo de conseguir en todo el territorio un abordaje homogéneo y de acuerdo a criterios de calidad. Fruto de este trabajo se ha publicado en 2019 el documento *Requisitos y Recomendaciones para el desarrollo del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS*⁽²⁴⁾. En este documento se recogen requisitos y recomendaciones basados en la evidencia y en el consenso de personas expertas para el desarrollo de cada una de las etapas del programa. Durante 2021 se continuará trabajando en esta línea con la publicación de los protocolos para cada una de las enfermedades que forman parte del programa.

Así mismo, se continuará avanzando en la evaluación de enfermedades y su incorporación, cuando la evidencia lo justifique, a la cartera común de servicios. La actualización de la

cartera de servicios es un proceso transparente, un proceso continuo de cambios basados en la mejor evidencia y en el que la coordinación entre todos los actores implicados es esencial.

SOCIEDADES CIENTÍFICAS Y PROFESIONALES

En 1985, poco después del comienzo de las transferencias en materia de Salud Pública a las CC.AA., un grupo de profesionales de laboratorio dedicados a la detección precoz de enfermedades congénitas del metabolismo propusieron a la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC), actualmente Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, (SEQC^{ML}), la formación de un grupo de trabajo que, dentro del Comité Científico, se dedicara al estudio de las enfermedades endocrino-metabólicas: la Comisión de Errores Congénitos del Metabolismo. Entre sus actividades científicas se incluían cursos, un programa de evaluación externa de la calidad y la elaboración de líneas guía.

En 1995 se organizó la primera reunión anual de los Centros de Cribado Neonatal en España, lo que constituyó la primera de una serie de reuniones anuales hasta 2006. Estas reuniones, celebradas cada año en una comunidad autónoma diferente que contara con un laboratorio de cribado, se realizaban para el intercambio científico y con el objetivo de dar a conocer el trabajo realizado en la comunidad autónoma correspondiente. Se firmaron convenios con el Real Patronato sobre Discapacidad para llevar a cabo la recopilación anual de los datos de actividad de los laboratorios, así como su evaluación. En los primeros años la comisión publicaba los resultados de la actividad de los laboratorios en la revista *Prevención de enfermedades metabólicas congénitas* que editaba la SEQC. Posteriormente, se fueron añadiendo nuevos indicadores que reflejaran la calidad de los laboratorios^(25,26). Estas actividades establecieron un foro de debate, de intercambio de

conocimientos y de colaboración entre los centros y durante veintiún años contribuyeron notablemente a mejorar la calidad de los programas.

La Comisión de Errores Congénitos del Metabolismo no dejaba de ser, sin embargo, un foro de laboratorios y había una conciencia creciente de que estos eran sólo uno de los agentes del complejo sistema que constituyen los programas de Salud Pública y, por lo tanto, mejorar únicamente los laboratorios no era suficiente. Los programas de cribado neonatal eran un proceso integral e integrado que debería incluir a todos los agentes y profesionales implicados. Con este propósito, en el 2006 la Comisión de Errores Congénitos del Metabolismo decidió su cierre para fundar la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE).

Los objetivos de AECNE fueron agrupar en un foro interdisciplinario a los diferentes profesionales implicados, desde la toma de muestra al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos positivos: enfermeras, matronas, bioquímicos, técnicos de laboratorio, pediatras, genetistas, endocrinólogos y también profesionales de Salud Pública, epidemiólogos, bioeticistas, investigadores y cualquier profesional en general que manifestase interés en el campo del cribado neonatal. AECNE retomó y amplió la organización del programa de evaluación externa de la calidad (PEEC) para los laboratorios de cribado, promoviendo la participación en controles internacionales y la acreditación de los centros bajo normas internacionales. Siguió organizando la reunión anual de los centros y los convenios con el Real Patronato de Discapacidad, haciéndolo coincidir cada dos años con un congreso nacional. Creó un portal en el que se publicaba una revista electrónica, así como la estadística de la actividad de los programas, indicadores de calidad y los resultados e incidencia acumulativa de las enfermedades desde los

inicios del cribado. AECNE, como representante de los profesionales involucrados en el cribado neonatal, actuó como consultor y colaborador con las autoridades sanitarias y participó en los importantes cambios en la estrategia de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad que tanto han contribuido a la mejora de la calidad de los programas y a la equidad entre las CC.AA., como la modificación en 2014 de la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS para el cribado neonatal.

A pesar de estos logros y del éxito y nutrida asistencia a los congresos, la mayoría de los socios seguían siendo bioquímicos y su número no se incrementaba. Incluso llegó a hacerse difícil el relevo generacional de su junta directiva dado que, sorprendentemente, los socios más jóvenes no eran tan entusiastas con la interdisciplinariedad. En 2019 se cierra el programa externo de control de calidad (PEEC) debido a una serie de dificultades internacionales insuperables para la preparación de los materiales de control. La mayoría de los laboratorios participaban en controles externos internacionales. Algunos laboratorios estaban acreditados por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) bajo la norma ISO15189 y otros estaban en proceso de hacerlo. Los años de la crisis económica afectaron también a la realización de nuevos convenios con el Real Patronato, que quedaron suspendidos debido a las dificultades económicas por las que atravesaba. La recogida de la actividad y de los indicadores de calidad ya estaba consolidada a cargo del Ministerio de Sanidad con la puesta en marcha del Sistema de Información de Cribado Neonatal, lo cual había sido siempre la aspiración de la antigua comisión y el objetivo de AECNE. Por todo ello, una vez alcanzados la mayoría de sus objetivos fundacionales, en la asamblea general de noviembre de 2018 se acordó la disolución de la asociación y el cese de los órganos de gobierno y representación.

Merece ser destacado el papel de la Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM), fundada en 1999, que agrupa a profesionales de distintas disciplinas implicados en el diagnóstico clínico y de laboratorio, seguimiento y tratamiento de pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias, incluyendo los recién nacidos detectados mediante los programas de cribado neonatal. Actualmente cuenta también con un Grupo de Trabajo de Cribado Neonatal.

En 2007, un grupo de profesionales bioquímicos abrió de nuevo en la SEQC, actualmente Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}), una comisión enfocada a la detección de enfermedades metabólicas congénitas incluidas o no en el cribado neonatal con el nombre de Comisión de Diagnóstico Perinatal. Conviene aclarar para evitar confusiones que, a pesar del nombre, no incluye el diagnóstico prenatal que ya tiene comisión propia, la Comisión de Diagnóstico Prenatal.

Cabe también señalar que la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) tiene un grupo de trabajo sobre cribado y ha participado activamente en los grupos de trabajo coordinados desde el Ministerio de Sanidad.

En cuanto a la Asociación Española de Genética Humana (AEGH), al contrario de lo que ha sucedido en EE.UU. con la *American Society of Human Genetics* y el *American College of Medical Genetics*, y en Europa con la *European Society for Human Genetics*, que han tenido y tienen un papel muy relevante respecto a los programas de cribado neonatal, la AEGH le ha dedicado escasa atención, quizás porque, históricamente, en España los genetistas han estado enfocados hacia las anomalías cromosómicas y a las bases moleculares de las enfermedades mendelianas, más que a la genética bioquímica que las aborda mediante la determinación de los productos del gen y de

metabolitos específicos, fundamentales en el cribado neonatal. Sin embargo, en la actualidad la AEGH sí que ha mostrado especial interés por estos programas por sus características de cribado genético y, consciente de las importantes implicaciones de sus aspectos éticos, sociales y legales, la Comisión de Ética de la AEGH participa con este tema en tres publicaciones en esta revista.

Además de las sociedades profesionales y científicas mencionadas, otras muchas más han contribuido a los avances del programa de cribado neonatal en España y sería imposible referenciarlas a todas en este artículo.

PADRES, SOCIEDAD EN GENERAL Y ORGANIZACIONES DE PACIENTES

El cribado neonatal es el cribado poblacional de más largo recorrido y más exitoso en todo el mundo, pero las bases para la toma de decisiones acerca del desarrollo de los programas de Salud Pública, como ya se ha dicho anteriormente, no son exclusivamente médicas, sino también sociales. La determinación de si la información obtenida mediante el cribado es valiosa para el recién nacido y, por extensión, para la familia y la sociedad, debe ser elaborada no solo por organismos profesionales médicos o de Salud Pública, sino que es altamente deseable que implique una participación substancial por parte del público, y es importante promover el interés sobre el programa por parte de la comunidad, que debe estar de acuerdo en que sus objetivos valen la pena.

Los padres tienen en ello un papel importante y los aspectos psicosociales del programa de cribado neonatal son muy relevantes. Téngase en cuenta que incluye enfermedades de muy baja prevalencia de las cuales, salvo raras excepciones, los padres nunca han oído hablar, que cuesta mucho aceptar un diagnóstico positivo cuando todavía no ven nada anómalo en

su hijo (ya que se aplica a población asintomática), que el impacto que supone una enfermedad genética será considerable y que muchos padres pasarán por la experiencia traumática de un falso positivo, de un sobrediagnóstico o de resultados indeterminados que llevará tiempo clarificar (ver parte I del artículo). Todo ello ocurre además en un periodo de vulnerabilidad para los padres y de establecimiento del vínculo con su hijo. La invitación a participar en el programa, la información que contiene, el momento en que se ofrece y los procedimientos de comunicación de resultados a los padres son aspectos que merecen la máxima atención.

En 1968-1969, cuando se iniciaron los programas en España, la información que recibían los padres era un folleto muy sucinto que se les entregaba después del nacimiento y antes de la toma de muestra. Pero conforme se iban sofisticando y expandiendo los programas se ha ido incrementando la necesidad de elaborar una información más extensa y detallada, procurando adelantarla al periodo de preparación al parto, para que los padres puedan participar ejerciendo plenamente su autonomía, un derecho que se vulnera si no se tiene la información previa suficiente y ésta no es bien comprendida.

Un estudio de 2007 que evaluó la información dada a los padres en quince programas de cribado en España⁽²⁷⁾ concluía que el material informativo estaba diseñado para un nivel educativo superior al de la población general; que los padres manifestaban haber recibido poca información y haber percibido el cribado como una prueba rutinaria; que preferían información breve y centrada en los puntos importantes (las razones del cribado, el procedimiento de la prueba, la comunicación de resultados, las razones para realizar pruebas de confirmación diagnósticas, cómo se establecerán los contactos para realizarlas y cómo obtener mayor información); y que consideraban que el momento más adecuado para recibir la información era

durante el embarazo y no en el momento del nacimiento. El análisis de la información impresa mostró que la mayoría de programas informaban sobre sus objetivos y aspectos logísticos, que pocos informaban sobre los beneficios y ninguno sobre los daños potenciales, y que no se ofrecía información sobre los falsos positivos y falsos negativos. En cuanto a las pruebas de confirmación diagnóstica, diez programas informaban de la posibilidad de necesitarlas, pero sin información complementaria; que los padres preferían información escrita de resultados normales, pero si eran necesarias más pruebas preferían la comunicación verbal por parte de un médico, y que el carácter voluntario de la prueba no estaba suficientemente señalado.

Sin embargo, los padres en general están a favor del cribado por factores médicos y psicológicos, ya que el cribado es para enfermedades susceptibles de aplicación de medidas terapéuticas y preventivas. La llamada prueba del talón es, en realidad, un programa que está integrado en la práctica pediátrica habitual y está muy bien valorado no solo por los padres, sino por la sociedad en general, por lo que a pesar de que el acceso al mismo nunca fue obligatorio en España, la participación siempre ha sido muy cercana al 100%.

Desde 2014, los programas de todas las CC.AA. tienen que incorporar las siete enfermedades incluidas en la cartera de servicios comunes del SNS, pero muchas de ellas incluyen, además, un número variable de otras enfermedades, especialmente de las que se detectan mediante MS/MS, según una gradación de criterios en base a la calidad de las evidencias, ya que desde el inicio del uso de esta tecnología han aumentado los conocimientos sobre la historia natural de varias de estas enfermedades. El cribado, al emplear segundos marcadores, ha disminuido considerablemente el número de falsos positivos; de hecho, algunas de esas enfermedades cumplen actualmente los criterios

de efectividad clínica y coste-efectividad exigibles de acuerdo con los principios de la ética de Salud Pública, con informes avalados además por la RedETS, por lo que podrían incluirse en un futuro próximo en la cartera de servicios comunes. La información a los padres debería adecuarse a estas ampliaciones.

Por otra parte, el hecho de cribar enfermedades como la fibrosis quística y la anemia falciforme, incluidas en la cartera común del SNS, implica la detección de un buen número de recién nacidos heterocigotos, por lo que la información a los padres no sólo debe ampliarse para cubrir un número más elevado de enfermedades, sino que debe anticipar la posibilidad de detectar recién nacidos heterocigotos y el significado que ello tiene, garantizar que se respetará el derecho a no saber y que la comunicación de la información estará vinculada al asesoramiento genético.

Otra información relevante que comunicar a los padres son los aspectos relativos al almacenamiento de las muestras remanentes más allá del periodo establecido con propósitos de calidad, de cara a ser usadas en investigación. Actualmente hay CC.AA. que las depositan incluso en un biobanco, lo cual no solo requiere información adecuada sino garantías de que se pregunta y se tiene en cuenta la voluntad de los padres al respecto.

Las nuevas circunstancias y la voluntad de satisfacer los requisitos éticos y legales (ver partes I y II de este artículo) han llevado además a varias CC.AA. a implementar un consentimiento informado por escrito. Sería, por lo tanto, muy interesante repetir en la actualidad un estudio como el realizado en 2007⁽²⁷⁾ para revisar cómo se realiza la invitación a los padres de participar en el programa, cómo se ha actualizado la información y cómo perciben los padres la presentación de los documentos para la obtención del consentimiento informado, así

como su valoración de la comunicación del estado heterocigoto y de la utilización de las muestras remanentes en investigación.

Sería asimismo recomendable ofrecer en un portal institucional información ampliada sobre las enfermedades, que esté científicamente validada y contrastada, destinada a los padres y los ciudadanos en general que deseen más información. Los programas de cribado neonatal irán incorporando más enfermedades de base genética y es muy relevante la forma en que se introduce el conocimiento genético en el ámbito de la medicina preventiva y social.

En cuanto a las actitudes de los padres y la sociedad en general respecto a la expansión de los programas con nuevas tecnologías existen estudios en EE.UU. que muestran discrepancias de opinión entre los padres y los profesionales de la salud. Los primeros son más partidarios que los segundos de que los programas incluyan enfermedades para las que no hay tratamiento y consideran que los beneficios de conocerlas y prepararse para afrontarlas superan el daño ante la falta de tratamiento (el conocimiento es poder). Sin embargo, la opinión de los padres está mucho más dividida respecto a la introducción de enfermedades de inicio tardío. Así, los padres resaltan la importancia de la preparación emocional, el soporte y la investigación y el hecho de evitar la odisea diagnóstica⁽²⁸⁾. Respecto a la prevalencia de la enfermedad, una encuesta con 213 participantes reclutados en salas de espera de medicina interna y de pediatría en EE.UU. mostró un escaso conocimiento de los programas, y un elevado porcentaje de participantes (60%) opinaba que únicamente se deberían incluir enfermedades con una prevalencia superior a 1 caso por cada 10.000 habitantes (solo lo cumplen la fenilcetonuria, el hipotiroidismo congénito y la fibrosis quística). Esto sugiere que el soporte de la sociedad en general para las enfermedades raras podría ser limitado⁽²⁹⁾.

Además de la prevalencia, se consideran importantes, o muy importantes, el riesgo de muerte o la morbilidad, la precisión de la prueba de cribado y la disponibilidad de tratamiento y soporte para futuras decisiones reproductivas, pero no los costes y la ansiedad paterna. Dicho estudio también muestra, mediante una revisión de la literatura, que el soporte a la inclusión de enfermedades no tratables varía, no solo entre padres y profesionales, sino también entre países. Sería desde luego muy interesante conocer estos datos sociológicos en España.

La participación de **organizaciones de pacientes y grupos de presión** es una constante en el cribado neonatal. Su influencia en favor del desarrollo de los programas, en principio bien intencionada, se ha visto afectada en ocasiones por intereses comerciales de la industria. Por otra parte, las familias organizadas en torno a asociaciones de pacientes están lógicamente más sensibilizadas sobre la enfermedad de sus hijos y suelen tender a presionar a las instituciones públicas para que su enfermedad sea incluida en el cribado neonatal, aunque sean cuestionables los criterios para su inclusión. En cualquier caso, han tenido un importante papel en la expansión de los programas, en algunos países colaboran en la elaboración de decisiones y están presentes en todo el mundo, si bien su influencia varía entre países. En Europa, en diez de veintidós países que expandieron sus programas entre 2007 y 2012 las organizaciones de pacientes participaron en la toma de decisiones⁽³⁰⁾.

Los intereses de los grupos de pacientes merecen ser tenidos en cuenta por los que toman decisiones respecto a las políticas de cribado, pero se han de equilibrar con los intereses del niño y del conjunto de todos los padres, ya que estos intereses pueden verse afectados negativamente por la introducción de nuevos cribados, concretamente al recibir resultados falsos positivos, resultados indeterminados o por sobrediagnóstico y sobretratamiento. Los padres

no pueden abogar en contra del nuevo cribado porque no son un grupo organizado con representación identificable.

En torno a la expansión de los programas hay, por lo tanto, aspectos complejos, con múltiples actores, perspectivas y valores que considerar. La aproximación más simple es cribar únicamente si hay evidencias de ensayos controlados y aleatorizados que demuestren la reducción de la mortalidad y morbilidad para los niños afectados; no obstante, esto plantea un problema ético en el caso de las enfermedades raras, para las cuales, dada su baja prevalencia, no es factible producir esta evidencia. Expandir la noción de beneficio mejoraría esta dificultad ética concreta, pero crearía o exacerbaría otras. Principalmente, porque el niño no consiente y el consentimiento parental es difícil que sea adecuadamente informado; porque hay daños potenciales tanto para el niño (físicos -como algunas intervenciones terapéuticas- y psicológicos -como los ya citados en el caso de recibir un resultado falso positivo o indeterminado-) como para la sociedad (como el coste de oportunidad o coste de la alternativa a la que renunciamos al tomar la decisión, o el beneficio que se pierde cuando se elige una alternativa sobre otra).

Pero para la comunidad de pacientes con enfermedades raras sí que es muy relevante considerar, además de las intervenciones preventivas, los beneficios que la identificación de una enfermedad rara antes de que empiece su impacto representan para el paciente, la familia y la sociedad, a fin de planificar cuidados y oportunidades, incluso en ausencia de tratamiento. Y consideran que el cribado podría contribuir, además, a construir plataformas para alcanzarlos. El cribado neonatal podría ser también reconocido como un mecanismo para un diagnóstico temprano como parte de una vía de cuidados más amplios, en paralelo con el progreso en la identificación y diagnóstico de

pacientes sintomáticos. Sugieren ampliar los programas en base a la oportunidad de detectar enfermedades por grupos en vez de una por una (la ampliación máxima sería, evidentemente, la exploración del genoma del recién nacido), aspirando al diseño de programas piloto para explorar esta nueva posibilidad⁽³¹⁾.

En 1968, cuando se inició el cribado neonatal de la fenilcetonuria en España, las asociaciones de afectados eran inexistentes y la implementación del cribado neonatal fue impulsada por profesionales sanitarios que buscaron el apoyo institucional. A nivel de todo el Estado, fue determinante el impulso que representó en 1976 la creación del Real Patronato de Educación Especial que promovió el llamado *Plan de prevención de la subnormalidad* (ver apartado “*Instituciones y autoridades sanitarias*”).

En 1990, las primeras organizaciones de pacientes en España se enfocaron especialmente en conseguir el mejor tratamiento posible para los niños con PKU (niños fenilcetonúricos) y otros trastornos incluidos o no en los programas de cribado neonatal. En 1990, cinco asociaciones de pacientes fundaron en Sevilla la Federación Española de PKU y otros trastornos (FAEPKU). La actual Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias celebró su veinticinco aniversario en 2016, agrupando entonces a trece asociaciones regionales y representando a 2.000 familias⁽³²⁾. Hoy agrupa ya a diecisiete asociaciones. Con su estimulante lema *Piensa en metabólico* realiza una importante labor para mejorar la vida de los pacientes y sus familias, y tiene un activo papel abogando ante las autoridades sanitarias por la expansión de los programas de manera coordinada y homogénea en todas las CC.AA.

El movimiento asociativo no ha parado de crecer en los últimos 30 años. En 1999, siete asociaciones de pacientes constituyeron FEDER, la Federación Española de

Enfermedades Raras, que acaba de celebrar sus veinte años y agrupa a 360 entidades. FEDER ha contribuido notablemente al empoderamiento de los pacientes, a apoyar la investigación y la formación, a establecer una red de colaboración y soporte a los pacientes y familias, y participa además activamente en la Alianza Europea y en la Alianza Iberoamericana. La Alianza Europea, EURORDIS, está integrada por 924 organizaciones de pacientes de 72 países que trabajan juntas para mejorar las vidas de 30 millones de pacientes y sus familias.

El hecho de que las bases para la toma de decisiones acerca del desarrollo de programas de Salud Pública no sean exclusivamente médicas, sino sociales, pone de manifiesto la tendencia actual de que los pacientes/representantes de pacientes, los padres y la sociedad en general sean llamados a intervenir como actores en la gobernanza de los programas. Ya se ha comentado la dificultad de representación de los padres/sociedad en general, porque no son un grupo identificable organizado y porque no es posible tener en cuenta la aportación del destinatario del programa, que es el recién nacido. La representación de los pacientes es más fácil de estructurar partiendo de los movimientos asociativos, pero si han de participar en la toma de decisiones sería deseable que estuviesen empoderados y dotados de la formación y habilidades necesarias para asegurar que sus perspectivas se incluyen en las fases del desarrollo de los programas de cribado. EURORDIS tiene un programa de capacitación para representantes de pacientes sobre información, evaluación de tecnología sanitaria y acceso a medicamentos huérfanos y terapias avanzadas, incluyendo la perspectiva ética, el cual ha formado a pacientes expertos que hoy en día están implicados en el desarrollo de medicamentos y procesos reguladores en organismos oficiales. Sería muy deseable que en el caso del cribado neonatal, cuando participasen representantes de pacientes, tuviesen un bagaje cultural básico sobre la

Salud Pública, la genética, la labor que realizan las agencias evaluadoras y los aspectos éticos, legales y sociales (AELS). Este bagaje es muy escaso en la sociedad en general y España tiene una dificultad añadida, pues es el único país europeo que no tiene la especialidad de genética y, por lo tanto, ni siquiera está garantizada la formación reglada para los profesionales. La especialidad de genética clínica en realidad fue creada en España en 2014⁽³³⁾ mediante el *Real Decreto 609/2014 de troncalidad y creación de nuevas especialidades del SNS*, pero la impugnación de la troncalidad la dejó sin efecto al menos hasta la fecha.

CONCLUSIONES

Las bases para la toma de decisiones acerca del desarrollo de programas de Salud Pública no son exclusivamente médicas, sino también sociales, y en la gobernanza de los programas intervienen diversos tipos de actores implicados. En la parte III de este artículo se ha contemplado el papel que han tenido a lo largo de este medio siglo las autoridades sanitarias, las asociaciones profesionales y los padres y asociaciones de pacientes.

Las decisiones suelen tomarse en base a dos modelos complementarios: el improvisado y el basado en las evidencias. Al igual que ocurrió en otros países, la toma de decisiones ha tenido en España una clara evolución hacia el modelo actual basado en la evidencia.

En esta evolución han tenido un papel importante las instituciones y autoridades sanitarias. En los inicios del programa fue fundamental el desarrollo del *Plan de prevención de la subnormalidad* y, durante las dos últimas décadas, el proactivo papel ejercido por el Ministerio de Sanidad que, en colaboración con las CC.AA., las agencias de evaluación de tecnologías y las sociedades científicas y profesionales, ha promovido la elaboración de una opinión experta,

imparcial y transparente en política sanitaria sobre los programas de cribado y su coordinación en el marco del SNS. Su objetivo, basándose en la evidencia y el consenso, es conseguir un abordaje más homogéneo y de acuerdo a criterios de calidad, del programa en todo el territorio.

Entre las aportaciones de las sociedades científicas y profesionales, y sin menoscabo de otras contribuciones relevantes, merecen ser destacadas la SEQC y AECNE, las primeras que se implicaron en el cribado neonatal, que, entre otras actividades, y gracias al soporte del Real Patronato sobre Discapacidad, llevaron a cabo durante treinta y tres años la recopilación anual de los datos de actividad de los centros de cribado, con lo que establecieron un foro de debate, intercambio de conocimientos y colaboración entre ellos. Esta valiosa información histórica se va a poner a disposición del Ministerio de Sanidad, de las CC.AA. y de todos los profesionales. En el campo del diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes merece ser reconocido el papel que lleva ejerciendo AECOM desde hace veintinueve años.

Los programas de cribado neonatal irán incorporando más enfermedades de base genética y es muy relevante la forma en que se está introduciendo el conocimiento genético en el ámbito de la medicina preventiva y social, por lo que sería muy deseable que la AEGH tuviera una mayor implicación y colaboración con las autoridades sanitarias respecto al cribado neonatal.

Los aspectos psicosociales de los programas son muy relevantes. Cuando se iniciaron, la información que recibían los padres era un folleto muy sucinto que se les entregaba después del nacimiento y antes de la toma de muestra. La evolución tecnológica y la ampliación de los programas, junto con la voluntad de satisfacer los requisitos éticos y legales, han llevado a varias CC.AA. a implementar un consentimiento

informado por escrito, por lo que sería muy interesante revisar la invitación a los padres para participar, cómo se ha actualizado la información y cómo perciben los padres la presentación de los consentimientos informados, así como su valoración de la comunicación del estado heterocigoto en el recién nacido y del depósito de las muestras remanentes en biobancos que han iniciado algunas CC.AA. Sería asimismo recomendable ofrecer en un portal institucional información ampliada sobre las enfermedades, que esté científicamente validada y contrastada, destinada a los padres y los ciudadanos que deseen más información, así como explorar las actitudes de los padres y el público en general respecto a la expansión de los programas con las nuevas tecnologías que emergen en el horizonte.

En cuanto a las asociaciones de pacientes, la actual Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias representa a más de 2.000 familias y agrupa a diecisiete asociaciones, y FEDER agrupa actualmente a 360 asociaciones. Estas asociaciones han contribuido notablemente al empoderamiento de los pacientes, a apoyar la investigación y la formación, y a establecer una red de colaboración y soporte para los pacientes y familias. Están en contacto y colaboran con las autoridades sanitarias pero, por el momento, no intervienen como actores en la gobernanza de los programas. Si consideramos que las bases para la toma de decisiones acerca del desarrollo de programas de Salud Pública no son exclusivamente médicas, sino también sociales, sería interesante explorar esta posibilidad, al igual que se ha hecho en otros países de nuestro entorno.

Atravesamos momentos difíciles y excepcionales debido a la pandemia de COVID-19, pero los programas de cribado neonatal son vitales para los recién nacidos afectados por las enfermedades objeto de cribado y, por ello, no se han detenido ni un momento. Debido a diversas y complejas razones, la incorporación de nuevas

enfermedades en circunstancias normales avanza ya de por sí más lentamente de lo que deseáramos, por lo que esperamos que el cribado neonatal no pierda nunca el impulso de superación y mejora que ha marcado su evolución durante este medio siglo, incluyendo la debida atención al desarrollo de sus aspectos éticos, legales y sociales. Se avecinan desafíos tecnológicos importantes que habrá que saber utilizar con eficiencia, proporcionalidad y justicia en el mejor interés del niño y, por extensión, de la familia y de la sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilfond BS, Thomson EJ. Models of public health genetic policy development. En *Genetics and Public Health in the 21st century*. Editadopor MJ Khoury, W Burke and ES Thomson Oxford University Press2000 , chapter 4, pgs 61-82.
2. Taylor-Philips S, Boardman F, Seedat F, Hipwell A, Gal NK, Clarke A, Slowther A, Morag S, Thomas S, Davis H, Clarke A. The ethical, social and legal issues with expanding the newborn blood spot test. The University of Warwick. Warwick Medical School. Final August 2014.
3. Genetic Alliance.UK. Fixing the present. Building for the future. Newborn screening for rare conditions. July 2019.
4. Jansen ME, Lister KJ, van Kranen HJ, Cornel MC. Policy making in newborn screening need estructural and transparent approach. Fron Pub Health 2017; 5: Article 53.
5. Jansen ML, Metternick-Jones SC, Lister KJ. International differences in the evaluation of conditions for newborn bloodspot screening: a review of scientific literature and policy documents. Eur J HumGenet 2017; 25:10-16.
6. Vicente E, Casas, L, Ardanaz E. Origen de los programas de cribado neonatal y sus inicios en España. AnSist Navar.2017; 40(1): 131-140.
7. Real patronato de educación y a tención a deficientes. Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad. Madrid 1978.

8. Boletín Oficial del Estado. Real decreto 2176/1978, de 25 de agosto por el que se encomienda al Ministerio de Sanidad y Seguridad Social la realización y gestión del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad. España: Boletín Oficial del Estado núm. 222 de 16 -07- 1978.
9. Maya A, Puliol M. Concepto de cribado neonatal. Antecedentes históricos. Programa de detección precoz neonatal de Cataluña y Baleares. En Del cromosoma al gen. Ed. Diputación de Barcelona. 1995.
10. Boletín Oficial del Estado. Orden de 30 de marzo de 1982 por la que se dictan normas para la aplicación del Plan de Prevención de la Subnormalidad. BOE núm. 90 de 15-04-1982.
11. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t. N° 2006/07.
12. Ramos Goñi JM, Serrano Aguilar PG, Espada Sáenz-Torres M, Posada de la Paz M. Coste-efectividad del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS N° 2006/21.
13. Wilson J, Jungner G. Principles and practice o screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968
14. Abascal M, de Abajo FJ, Feyto L, Herrera J, Júdez J, Martín-Arribas MC, Moya M, Pàmols T, Terracini B. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. GacSanit 2006; 20(Suppl3): 27-32
15. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre la situación de los Programas de Cribado Neonatal en España: propuestas de actuación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2006.
16. Real Decreto 1030/2006 de 15 de septiembre por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.
17. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Estrategia aprobada por el CISNS el 3 de Julio de 2009.
18. Grupo de trabajo de la ponencia de cribado poblacional de la comisión de salud pública. Documento marco sobre cribado poblacional. Ponencia de cribado poblacional de la comisión de salud pública. Ministerio de Sanidad Servicios sociales e igualdad. 2012.
19. Boletín Oficial del Estado. Real-Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Boletín Oficial del Estado núm. 98 de 24-04- 2012.
20. Resumen ejecutivo del grupo de trabajo sobre concreción de cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud para cribado neonatal. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Madrid junio de 2013.
21. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Orden SSI/2064/2014, de 13 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. España. Boletín Oficial del Estado, número 269, 6 de noviembre de 2014:91369-91382.
22. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal. Objetivos y Requisitos de Calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del SNS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/docs/ObjetivosCribadoNeonatal.pdf>. Acceso: julio-2019.

23. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras. Boletín Oficial del Estado núm. 307, de 24 -12- 2015.
24. Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Requisitos y recomendaciones para el desarrollo de programas de cribado neonatal de la comisión de salud pública. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Septiembre 2019.
25. Dulín-Iñiguez, Cortés-Castell E, Chamorro-Ureña F, Eguileor-Gurtubai I, Espada-Saez-Torre M, Pàmols-Ros T. Álvarez- Arenas JR. Actividad de los centros de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo en España. Evaluación Sanitaria 8 1996-1999). Boletín del Real patronato sobre discapacidad 2001; 49: 9-23.
26. Arena J, Cortés E, et al. Actividad de los centros de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo en España en el periodo 2000-2008. Boletín del Real Patronato de Prevención de Deficiencias. 2008. N° 69.
27. Quero Verdes T, Cerdá Mota T, España Fernández S coordinadoras. Información a padres sobre cribado neonatal de metabolopatías: evaluación de la situación actual y establecimiento de estándares de información basada en la evidencia. Plan de calidad para el Sistema Nacional de Salud de Ministerio de Sanidad y Política social. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia 2007.
- Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: avaliat-N° 2007/04.
28. Hasegawa L E, Fergus KA, Ojeda N, Au SM. Parental attitudes toward ethical and social issues surrounding the expansion of newborn screening using news technologies. Pub HealthGenom. 2011;14:298-306.
29. Kumar P, Iyengar H, Kumar P. Public awareness of and attitudes toward newborn screening. Remedy Open Acces Pediatric. 2017; 2: Article 1040.
30. Burgard P, Cornel M, Di Filippo F, Haege G, Hoffman GF, Lindner M, Loeber GL, Rigter T, Rupp K, Taruscio D, Weinreich S, Vittozi L Report on the practices of newborn screening for rare diseases implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries. 2012.
31. Genetic Alliance.UK. Fixing the present. Building for the future. Newborn screening for rare conditions. July 2019.
32. Revista de la Federación española de enfermedades metabólicas hereditarias. Marzo de 2016.
33. Pampols T. Ramos FJ, Lapunzina P, Gonzalo-Salellas I, Pérez-Jurado L A. and Pujol A. A view on clinical genetics and genomics in Spain: of challenges and opportunities. Molecular Genetics & Genomic Medicine. Published by Wiley Periodicals Inc. 2016. Pgs 376-391. Doi: 10.1002/nrgg3.232

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 6 de septiembre de 2020
Aceptado: 9 de septiembre de 2020
Publicado: 26 de enero de 2021

LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL EN ESPAÑA. CIENCIA, INVESTIGACIÓN Y SALUD PÚBLICA, CLAVES PARA SU CALIDAD Y EFICACIA

Elena Dulín Iñiguez (1), Iñaki Eguileor Gurtubai (2) y Mercedes Espada Sáenz-Torre (1)

(1) Experta en cribado neonatal. Experta asesora de la Ponencia de cribado poblacional de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. Madrid. España.

(2) Experto en evaluación de la calidad del cribado neonatal. Experto asesor de la Ponencia de cribado poblacional de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

RESUMEN

Existe un amplio consenso sobre los beneficios en salud que ha aportado el cribado neonatal en España, desde que el Profesor Mayor Zaragoza iniciara en 1968 su proyecto de investigación para la detección precoz de la fenilcetonuria y otras aminoacidopatías hasta la fecha. En estas décadas se ha producido una gran evolución y desarrollo de los Programas de Cribado Neonatal (PCN) en España.

En este trabajo se presenta el efecto de la descentralización de las responsabilidades de Salud Pública en las comunidades autónomas (CCAA) sobre el desarrollo de los PCN, creando diferencias entre ellas al atomizarse las decisiones sobre la ampliación de las enfermedades a cribar. La disponibilidad de métodos de detección y tratamiento eficaces era la justificación, muchas veces exclusiva, para la inclusión de nuevas enfermedades en un PCN. En raras ocasiones se asumía el cribado neonatal como un programa de Salud Pública que debía ofrecer garantías de efectividad, desde la información para el consentimiento informado hasta el correcto tratamiento y seguimiento de los casos detectados.

Esta situación de enorme desigualdad en el acceso al cribado neonatal ha cambiado con la introducción de legislación apropiada que garantiza el correcto desarrollo de los PCN dentro del Sistema Nacional de Salud. Los foros coordinados por el Ministerio de Sanidad, con la participación de los responsables de Salud Pública de las CCAA y las sociedades científicas, han sido fundamentales. Un ejemplo de convergencia de la investigación y la ciencia en beneficio de un programa básico de Salud Pública.

Palabras clave: Cribado neonatal, Salud Pública, Detección precoz.

ABSTRACT

The neonatal screening programs in Spain. Science, research and public health, keys to their quality and effectiveness

There is broad consensus on the health benefits that neonatal screening has provided in Spain, since Professor Mayor Zaragoza began his research project for the early detection of phenylketonuria and other aminoacidopathies in 1968, to date. In these decades there has been a great evolution and development of Neonatal Screening Programs (NSP) in Spain.

This paper presents the effect on the development of the NSPs of the decentralization of Public Health responsibilities in the Autonomous Communities, creating differences among them by atomizing the decisions on the expansion of the diseases to be screened. The availability of effective detection and treatment methods was the justification, often unique, for the inclusion of new diseases in an NSP. On rare occasions, neonatal screening was assumed as a public health program that should offer guarantees of effectiveness, from information for informed consent to the correct treatment and follow-up of detected cases.

This situation of enormous inequality in access to neonatal screening has changed with the introduction of appropriate legislation to guaranty the correct development of NSP within the National Health System. Forums coordinated by the Ministry of Health with the participation of those responsible for public health from the Autonomous Communities and scientific societies have been fundamental. An example of the convergence of research and science for the benefit of a basic Public Health program.

Key words: Neonatal screening, Public Health, Early detection.

Correspondencia:
Elena Dulín Iñiguez
Ministerio de Sanidad
Paseo del Prado, 18-20
28014 Madrid, España
elenadulin@gmail.com

Cita sugerida: Dulín Iñiguez E, Eguileor Gurtubai I, Espada Sáenz-Torre M. Los Programas de Cribado Neonatal en España. Ciencia, Investigación y Salud Pública, claves para su calidad y eficacia. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 26 de enero e202101024.

HISTORIA/ANTECEDENTES

En mayo de 1968 el Profesor Mayor Zaragoza presentó a la Dirección General de Sanidad desde la Universidad de Granada el proyecto de investigación titulado “*Plan para la investigación y control de las alteraciones metabólicas y cromosómicas*”. Este proyecto de investigación pionero dio lugar a la puesta en marcha del primer laboratorio español para la detección precoz de la fenilcetonuria y otras aminoacidopatías.

La traslación de las experiencias y los resultados obtenidos en el proyecto de investigación a los laboratorios de detección precoz (laboratorios de Salud Pública, hospitales y/o universidades) supuso el germen para el desarrollo de los Programas de Cribado Neonatal (PCN) en España.

A partir de ese momento comenzó la puesta en marcha de algunos centros de detección, de manera que en 1979 los laboratorios de cribado existentes cubrían el 2,45%⁽¹⁾ de los recién nacidos. En 1980 se duplicaron los centros, alcanzado una cobertura del 25%, y en el año 1981 la cobertura alcanzada fue del 31%.

En 1977, el actual Real Patronato sobre Discapacidad (entonces Real Patronato de Educación y Atención a Deficientes) aprobó el *Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad*. Siguiendo las recomendaciones del Defensor del Pueblo, el Real Decreto 348/1986 sustituyó el término “*subnormalidad*” por el término “*minusvalías*”.

Desde 1979, con la aprobación de los diferentes Estatutos de Autonomía, se iniciaron los procesos que darían lugar a las transferencias en materia de Salud Pública a las comunidades autónomas (CCAA). Este nuevo contexto competencial motivó la disolución del *Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad*,

aunque el Real Patronato continuó su colaboración con los programas de detección precoz.

Con el objetivo de seguir manteniendo el intercambio científico y de experiencias entre los responsables de los laboratorios de CN, en 1985 un grupo de profesionales implicados en la detección precoz propuso a la Sociedad Española de Bioquímica y Patología Molecular (SEQC) la creación de la Comisión de Errores Metabólicos dentro del marco del Comité Científico de la SEQC.

La colaboración del Real Patronato se consolidó en la realización de sucesivos convenios anuales con la SEQC, apoyando los estudios orientados a conocer el alcance y la eficacia de los programas, y promoviendo reuniones científicas para el intercambio del conocimiento entre los laboratorios que fueron incorporándose en las distintas CCAA.

Con la llegada de las transferencias, las Direcciones de Salud Pública de las CCAA implantaron programas de prevención materno-infantil y se establecieron las bases para el buen desarrollo de los programas de cribado neonatal.

Los PCN están basados en el respeto de los valores éticos fundamentales de equidad y justicia, debiendo ser de acceso universal para la población objeto del cribado. El objetivo de los PCN está dirigido a la identificación precoz de determinados estados genéticos, endocrinos o metabólicos, mediante el uso de pruebas que puedan ser aplicadas a toda la población de recién nacidos. La detección precoz, la intervención médica adecuada y el tratamiento en el momento oportuno evitan el daño neurológico y reducen la morbilidad, la mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dichas enfermedades.

Sobre las bases y objetivos establecidos, los PCN fueron reconocidos como una actividad

esencial de Salud Pública en el contexto de la medicina preventiva, siendo identificados en las políticas de Salud Pública que, en el ejercicio de sus funciones, deben decidir, promover y planificar aspectos imprescindibles de los PCN. Así mismo, deben estar financiados públicamente, incluyendo la realización de los análisis de detección, los análisis y estudios necesarios para el diagnóstico diferencial y debiendo cubrir el tratamiento y seguimiento de los pacientes afectados.

Existía también consenso en los principios básicos que debería cumplir un PCN para su buen funcionamiento, basados en los establecidos por Wilson y Jungner en 1968 y posteriormente adoptados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽²⁾. Estos principios, con las lógicas adaptaciones, siguen teniendo validez actualmente y sirven de base para la incorporación del cribado a nuevas enfermedades

La Fenilcetonuria PKU y el Hipotiroidismo Congénito HC se incorporaron con carácter general a los programas de cribado neonatal durante los años 1968 a 1987, y se justificaron fácilmente en términos coste-beneficio. La detección precoz de los recién nacidos afectados por ambas dolencias superaba ampliamente el coste humano, sanitario y económico que ocasionaría su no detección por la ausencia de los programas de detección precoz.

La reorganización administrativa derivada de las transferencias en materia de Salud Pública hizo que algunas CCAA establecieran convenios con los laboratorios existentes en su comunidad y que otras crearan laboratorios propios. Sin embargo, salvo en las CCAA en que la dependencia funcional y jerárquica de los centros de cribado era directa de las Direcciones de Salud Pública, la relación entre los laboratorios y los responsables de Salud Pública se limitaba en muchos casos a aspectos meramente burocráticos y de gestión presupuestaria, dejando a los profesionales

de los laboratorios la iniciativa del cumplimiento de los objetivos propuestos.

Este distanciamiento provocó que la disponibilidad de métodos analíticos para marcadores de nuevas enfermedades fuese el criterio fundamental para que los profesionales de laboratorio informaran a los responsables de Salud Pública sobre la necesidad de incorporar una nueva enfermedad en el PCN.

El interés en la incorporación de nuevas enfermedades se basaba en muchos casos en criterios de sociedades científicas, resultados obtenidos en proyectos de investigación o la bibliografía disponible, y contaba siempre con el apoyo lógico de las asociaciones de afectados.

Estas iniciativas requerían realizar un estudio piloto, conocer la incidencia de la enfermedad y su historia clínica, la disponibilidad de unidades clínicas con capacidad de seguimiento y el estudio coste-beneficio de incorporar la enfermedad correspondiente. La complejidad del proceso de ampliación motiva que puedan transcurrir varios años entre la realización de un estudio piloto y la decisión de incorporación al PCN. La toma de decisiones es aún más complicada cuando la dimensión poblacional de algunas CCAA limita el número de recién nacidos que se pueden beneficiar del cribado de unas enfermedades de muy baja incidencia, condicionando de forma sustancial la relevancia y fiabilidad de la información disponible.

Esta demora en la toma de decisiones provocaba desavenencias y serias disfunciones cuando no existía una dependencia funcional y jerárquica entre el laboratorio de cribado y la administración sanitaria responsable de Salud Pública. Así, cuando el laboratorio accedía a financiación para la realización de los análisis, mediante proyectos de investigación o los presupuestos de los centros en que estaban ubicados, incorporaba el cribado de nuevas

enfermedades al PCN en que colaboraban sin contar con la aprobación de los responsables de la administración sanitaria, a pesar del impacto negativo que esta situación pudiera tener sobre el sistema asistencial y el propio PCN.

En 1987, la cobertura para la detección de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo Congénito alcanzaba ya el 90% de los recién nacidos en España. A finales de los años 80, algunos PCN comenzaron a incluir la detección de otras enfermedades (por ejemplo, Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Fibrosis Quística, Déficit de Biotinidasa, Galactosemia, etc.) y empezaron las desigualdades entre las carteras de servicio de los PCN de las CCAA.

El efecto más destacado fue la introducción en el año 2000 en Galicia⁽³⁾ de la tecnología de espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en el cribado neonatal, lo que acentuó las diferencias y desigualdades en el acceso a los cribados. El evidente potencial analítico de esta tecnología con capacidad de detectar e identificar marcadores múltiples, cuya alteración era evidencia de las enfermedades metabólicas descritas, exacerbó la presión de los profesionales de los laboratorios sobre los PCN. A esta demanda fueron incorporándose sociedades científicas y asociaciones de afectados.

La atención exclusiva sobre el beneficio de la identificación temprana de individuos asintomáticos y las intervenciones para reducir la morbilidad o mortalidad no justificaban su aplicación indiscriminada en un programa de Salud Pública, pudiendo incluso ser éticamente cuestionable. No todas las enfermedades presentaban una evidencia favorable para ser incluidas en un cribado poblacional e incluso podrían producir efectos adversos por el propio proceso de cribado, al detectarse e informar de alteraciones de forma tardía o presentar variaciones en parámetros carentes de evidencia de resultar marcadores de enfermedad.

Así se evidenciaba el riesgo de sobrediagnóstico al no comprender bien la historia natural de la enfermedad o de provocar un sobretratamiento de anomalías de pronóstico incierto o carentes de un tratamiento adecuado.

También exigía una profunda reflexión el aumento de casos con resultados falsos positivos, con la consiguiente ansiedad de los padres.

La necesidad de un consentimiento informado más completo y complejo era un hecho. Al ser necesario aportar la información antes de la realización de la prueba de detección, deben aplicarse las mejores prácticas para un correcto enfoque del consentimiento, sin olvidar aspectos como la confidencialidad o el almacenamiento de muestras residuales y su posible uso secundario.

LA COORDINACIÓN DE ESFUERZOS

Aunque era evidente que existían diferencias en la oferta de cribado neonatal que se hacía en las distintas CCAA, la información disponible sobre las enfermedades que realmente se estaban cribando era escasa. Los laboratorios de cribado neonatal eran la única fuente fiable de información para el conjunto del Estado.

En 1987, la Comisión de Errores Metabólicos de la SEQC, con la colaboración de todos los responsables de los laboratorios de cribado de España, inició la recopilación de los datos de la actividad de los laboratorios de CN, con el objetivo de poder analizar las diferencias y problemas existentes. Esta información agregada sobre el cribado neonatal resultaba de gran interés para la toma de decisiones que beneficiarían al conjunto de la población española. Este trabajo de recopilación se realizaba a la espera de que el Ministerio de Sanidad dispusiera de una estructura que se encargara de ello.

Por ello, entre 1993-1994 la Comisión de Errores Metabólicos, en colaboración con

la Dirección de Salud Pública del Gobierno Vasco, propuso a los laboratorios de cribado un proyecto de investigación sobre *“Alcance y eficacia de los programas de cribado neonatal en relación con las personas afectadas”*. Para ello, y con el apoyo de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, se realizó una encuesta amplia dirigida a las CCAA, incluyendo indicadores sobre calidad del cribado y edad a la detección de los casos positivos para PKU y HC. Los resultados de esta encuesta se presentaron en la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial con el objetivo de que todos los responsables de Salud Pública de las CCAA conocieran la realidad de los servicios prestados por sus PCN, y para que se estableciera desde el Ministerio de Sanidad una coordinación de los Programas de Detección Precoz. Finalmente, la propuesta de coordinación no progresó, pero puso de manifiesto el desconocimiento de algunos responsables de Salud Pública sobre las actividades que realizaban los laboratorios de cribado neonatal de sus CCAA.

En 1996, la Comisión de Errores Metabólicos renovó totalmente su composición y pasó a denominarse Comisión de Errores Congénitos del Metabolismo. Esta nueva Comisión continuó con los objetivos de coordinación de los laboratorios existentes dedicados a la detección precoz neonatal y la realización de guías y recomendaciones^(4,5,6) para asegurar la calidad imprescindible en los programas de cribado neonatal. Así mismo, se encargaba de recoger anualmente los resultados obtenidos en cada CCAA en materia de detección precoz neonatal, con un doble objetivo: reflejar la calidad de los laboratorios a través de los indicadores obtenidos y conseguir una base de datos nacional de los casos detectados. La colaboración entre los laboratorios de cribado neonatal fue excelente, con un nivel de participación en la respuesta a las encuestas prácticamente del 100%.

Apoyándose en el programa de evaluación externa de los laboratorios clínicos que realizaba la SEQC, se organizó uno específico para los laboratorios de cribado neonatal. De esta forma fue posible disponer de información básica sobre la precisión de los resultados que ofrecían los laboratorios para la detección de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo Congénito.

A estas actividades científicas en temas relacionados con el cribado neonatal se unió la Asociación Española para el Estudio de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) fundada en el año 1999, con el objetivo de aglutinar a los diversos profesionales con dedicación preferente al diagnóstico y tratamiento de este tipo de errores. Además del trabajo realizado en el cribado por la SEQC y la AECOM, hay que resaltar la colaboración con otras sociedades científicas como la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), la Sociedad Española de Pediatría (AEP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), la Sociedad Española de Fibrosis Quística (SEFQ), la Sociedad de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP) y la Sociedad Española de Epidemiología (SEE), que, entre otras, contribuyen con la experiencia y conocimiento de sus socios en el diagnóstico, tratamiento y evaluación de los seguimientos, y cuya colaboración en la elaboración de protocolos y pautas de actuación resultan imprescindibles para el correcto desarrollo de los PCN.

A pesar de los trabajos de las sociedades científicas, las diferencias entre los distintos PCN a lo largo de los años 90 fueron aumentando y, en consecuencia, fue agrandándose la desigualdad entre recién nacidos en CCAA diferentes. Se cribaban distintas enfermedades con diferentes edades y estrategias de toma de muestra y, sobre todo, con organizaciones y modelos de financiación muy diversos

En 2005, a propuesta de la Comisión de Errores Congénitos del Metabolismo de la SEQC, se hizo un nuevo intento de acercamiento al Ministerio de Sanidad y Consumo, consiguiendo una reunión con el Ministro de Sanidad. Para dicha reunión se redactó una propuesta con *“Temas de interés relacionados con el cribado neonatal”* para presentar a la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial. La propuesta contenía siete puntos claves:

- i) Enfermedades a incluir en el cribado neonatal.
- ii) Pautas de actuación.
- iii) Información a padres y personal sanitario.
- iv) Informática.
- v) Evaluación de la eficacia de los programas.
- vi) Ética.
- vii) Adquisición de material.

La propuesta final era la creación de una comisión que tratara todos los puntos planteados, así como que elaborara documentos sobre estrategias y pautas de actuación equiparables, cumpliendo en todo momento estándares de la Unión Europea. Esta propuesta no progresó.

En 2006 se funda la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE), con el objetivo de aglutinar a todos los profesionales implicados en los programas de cribado neonatal. Para ello se mantienen los objetivos de la Comisión de Errores Congénitos del Metabolismo de la SEQC y se abre a la visión general de los cribados neonatales con el objetivo de aumentar la participación más allá de los profesionales de los laboratorios. Sus estatutos acogen e involucran a todos aquellos profesionales que manifesten un gran interés o dedicación profesional al estudio

del cribado neonatal y así, de una manera multidisciplinar, poder abarcar las partes interesadas que conforman los programas de cribado neonatal como son: laboratorio de detección, laboratorio de diagnóstico, unidades clínicas de seguimiento, Salud Pública, epidemiología, bioética, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y asociaciones de afectados.

En su acto fundacional, el Profesor Mayor Zaragoza pronunció la conferencia inaugural titulada *“La Prevención, la Gran Victoria”*, contando con la participación de las Doctoras G. Morreale, M. Ugarte y T. Pàmols. Desde su inicio, AECNE contó con la colaboración activa del Real Patronato, donde estableció su sede social. En sus estatutos se especifica que uno de los vocales de la Junta Directiva deberá ser un representante institucional del Real Patronato, lo que constituyó una importante ayuda al aglutinar experiencias alrededor de los centros de cribado.

Además de incentivar las tareas que se habían realizado desde la Comisión de Errores Metabólicos de la SEQC, se potenciaron las reuniones científicas anuales de los centros de cribado como mecanismo de conocimiento de actividades y experiencias, y se realizaron cinco congresos. Sus áreas de actividad se centraron en:

- Evaluación y mejora de la calidad de los laboratorios y los PCN.
- Homogeneización de protocolos y guías de cribado, diagnóstico, tratamiento, seguimiento, bioética, etc.
- Coordinación institucional con otras sociedades científicas, administraciones de Salud Pública, afectados.

En relación con los laboratorios de cribado, se acuerda con la SEQC la finalización de su programa de evaluación, de forma que este

servicio se provea desde AECNE. Para ello, se diseña un *Programa de Evaluación Externa de la Calidad PEEC* adaptado a los requisitos y recomendaciones de las normas y guías internacionales (ISO, IUPAC)^(7,8,9), tanto para el cálculo estadístico de los valores asignados como para la evaluación del rendimiento de los laboratorios. Con ello, el programa pasa de una mera descripción de la calidad que ofrecen los laboratorios de cribado, a medir su desempeño y su capacidad para cumplir con los requisitos de calidad objetivos, necesarios para la toma de decisiones correctas en cribado neonatal. También se aportan las conclusiones y pautas de actuación que realiza cada laboratorio a partir del resultado emitido.

Los criterios se establecieron teniendo en cuenta la calidad prevalente, a veces denominada “estado del arte”, a partir de los resultados obtenidos en el programa de la SEQC. Posteriormente, se realizó una revisión de los datos obtenidos por AECNE, teniendo en cuenta la opinión de expertos sobre el impacto del desempeño analítico y la repercusión en las decisiones del cribado sobre las situaciones clínicas, tal y como con posterioridad se recogió en el modelo 1 del conocido como consenso de Milán⁽¹⁰⁾. Los criterios eran claros y sencillos para todo el intervalo de concentraciones habituales y, para evitar la exigencia de una calidad excesiva e innecesaria para la toma de decisiones, se incluía el denominado nivel más bajo de interés (LLI)⁽¹¹⁾. Con ello se establecía un límite a la exigencia acorde con la heterocedasticidad que suponía un aumento de la desviación estándar de los resultados a niveles bajos de concentración. En publicaciones recientes se corrobora la validez de los criterios empleados en los valores de decisión del cribado neonatal^(12,13).

Inicialmente, el PEEC atendía Fenilcetonuria (Phe y Tyr) e Hipotiroidismo Congénito (TSH). Posteriormente se amplía a Fibrosis Quística (TIR) y las acilcarnitinas, en apoyo a los

laboratorios que aplicaban MS/MS. Para los laboratorios que tenían actividad en la evaluación de la ingesta de yodo y su efecto en el equilibrio tiroideo en los programas bocio-endémicos se estableció un PEEC de yodo en orina.

La calidad de la sistemática de evaluación establecida y la forma de evaluar los resultados en el PEEC de AECNE hizo que a todos los laboratorios españoles se incorporara, como un participante más, el laboratorio referente mundial en cribado neonatal y en la organización de ensayos de aptitud.

Las actividades de homogeneización de protocolos y guías sobre el cribado realizadas por la AECNE toman como eje, para su eficacia, la potenciación de las actividades de coordinación y cooperación institucional. Se coopera activamente con las Sociedades científicas AECOM, SEEP, SEHOP, SEE y la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, invitando a expertos en distintas materias a congresos de AECNE y participando en sus reuniones, congresos, publicaciones conjuntas, etc. En el caso de AECOM, se incluye la unificación de las fechas de los congresos para facilitar la asistencia de los profesionales miembros de ambas sociedades, ayudando así a una mayor interacción y transmisión de conocimiento.

La colaboración en el cribado neonatal con la Entidad Nacional de Acreditación ENAC tenía un mayor recorrido, al ser un laboratorio de cribado neonatal el primer laboratorio del sector sanitario que se acreditó en España. Desde AECNE se intensificó la colaboración con la entidad en la elaboración de documentos y criterios de aplicación en las auditorias de evaluación de competencia técnica de los LCN.

Sin embargo, el aspecto crítico que marca el acercamiento de AECNE a las instituciones es el convencimiento de que el futuro de los PCN

y la mejora de su eficacia como programas de Salud Pública exigía solventar las importantes diferencias existentes entre CCAA. Para ello, se requería la intervención coordinada de las autoridades sanitarias que, de acuerdo con las competencias que les reconoce la legislación, son responsables de la Salud Pública en España, y esto solo podría hacerse con la colaboración activa de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad.

Así, la Junta Directiva de AECNE contacta en 2006 con el Servicio de Promoción de la Salud y, en esta ocasión, la propuesta progresa. Tras realizar una encuesta a todas las Direcciones de Salud Pública de las CCAA en octubre de 2006 se publica el informe sobre la “*Situación de los programas de cribado neonatal en España*”⁽¹⁴⁾, que sirve de punto de partida para la colaboración entre la administración del Estado, la de las CCAA y las sociedades científicas.

LA SALUD PÚBLICA ASUME SU PAPEL RESPONSABLE

El conocimiento de la situación real de los programas de cribado neonatal en España identificó y evidenció los puntos relevantes que requerían actuación para asegurar el acceso, eficaz y en condiciones de equidad, al cribado neonatal a todos los RN en España.

Con este objetivo, los responsables de Salud Pública del Ministerio emplearon su capacidad para aglutinar el conocimiento y la experiencia de las partes interesadas. A partir de 2006 se inicia un avance continuo y sistemático en la mejora de los PCN como programas básicos de Salud Pública. Con la coordinación del Ministerio se organizaron grupos de trabajo y ponencias, incluyendo a las administraciones sanitarias de las CCAA, sociedades científicas, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, expertos en Salud Pública y Bioética, etc.

Así, se publican en 2006 documentos sobre efectividad clínica y de coste-efectividad del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem^(15,16). A partir del conocimiento existente de la aplicación práctica en España del cribado mediante MS/MS, se concluye que el cribado neonatal combinado de la PKU y el MCADD ofrece una ratio de coste-efectividad favorable pero que, en ámbitos territoriales con menos de 5.000 neonatos por año, no alcanzan ratios de coste-efectividad favorables.

En 2010, la Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública, en la que se encuentran representadas todas las administraciones responsables de Salud Pública, presenta el “*Documento marco sobre cribado poblacional*”⁽¹⁷⁾. Este documento establece criterios para la toma de decisiones estratégicas respecto a los programas de cribado poblacional e incluye los requisitos para la implantación de dichos programas. Resulta una documentación fundamental para la introducción de un PCN que permita el objetivo de alcanzar un beneficio neto en salud. En este contexto, el cribado neonatal desarrolla su propio recorrido hacia la coordinación efectiva de los PCN en España.

En cuanto a los aspectos legales, deben citarse algunos que resultan fundamentales para los PCN:

- El *Real Decreto 1030/2006 de cartera de servicios comunes del SNS* incluye la detección precoz de metabopatías dentro de la cartera de servicios comunes de Atención Primaria, y establece la necesidad de la evaluación previa pública de su seguridad, eficacia, coste y utilidad.
- La *Ley 33/2011 General de Salud Pública* marca los principios que guían las pruebas de cribado: equidad, pertinencia, precaución, evaluación, transparencia, integralidad, seguridad. Respecto del derecho a la igualdad de

las actuaciones de Salud Pública establece una cartera de servicios básica y común en el ámbito de la SP, que incluirá una oferta única de cribados poblacionales. También identifica al Consejo Interterritorial del SNS (CISNS) para acordar acciones preventivas de cara a su implantación en todo el territorio y requiere la valoración periódica, tanto para la inclusión de nuevos programas como para la suspensión de los que no cumplan los objetivos para los que fueron diseñados.

– El *Real Decreto 16/2012 de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones* establece para los servicios las carteras común, básica, común suplementaria, de servicios accesorios y de servicios complementaria de las comunidades autónomas. Así mismo, ratifica al CISNS como el órgano que debe acordar la cartera de servicios teniendo en cuenta la eficacia, eficiencia, efectividad, seguridad y utilidad, así como su impacto económico y organizativo. Para su evaluación establece la participación de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

Estas disposiciones, además de dar cobertura legal a los programas, resultan fundamentales para iniciar el proceso de reducción de desigualdades y marcan la convergencia de la ciencia y la investigación con el cribado neonatal y su incorporación a las decisiones sobre mejora en salud mediante los PCN.

En 2012 se celebra el III Congreso de AECNE y, a partir de la información aportada por los diferentes centros de cribado, desde la vocalía de aseguramiento de la calidad se presentan datos cuantitativos de diferentes indicadores de los PCN. En ellos se constata la excelente mejora producida en la calidad analítica ofrecida por los laboratorios equivalentes o superiores a los descritos en programas actuales⁽¹⁸⁾.

Sin embargo, cuando se analizan diferentes indicadores pre y posanalíticos de los programas, como son la fecha de extracción, el tiempo de transporte de la muestra al laboratorio, la edad a la detección, la calidad de la muestra, etc., la situación de los PCN resulta muy heterogénea. La variabilidad de los indicadores de algunas fases (por ejemplo, muestras válidas, edad a la detección...) ponían en evidencia la dificultad de algunos PCN para dar una respuesta efectiva a las enfermedades que, de acuerdo con las evidencias disponibles, podían ser merecedoras de incorporación con carácter general para toda España. Así mismo, se evidencia la necesidad de homogeneizar y mejorar aspectos relativos a la organización en la que operan los LCN, al mantenerse incluso estrategias dispares en la toma de muestra.

Con el fin de aportar referencias para la mejora, desde AECNE se elabora en ese año un documento de recomendaciones, conteniendo los Indicadores Básicos de Calidad de un Programa de Cribado Neonatal⁽¹⁹⁾, que incluyen valores de referencia para los aspectos clave de un PCN.

En 2013, el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó las enfermedades a incluir en la cartera común básica de los servicios de cribado neonatal. Se establecen los objetivos de calidad que deben de cumplirse en las distintas etapas y para su desarrollo se insta a establecer protocolos consensuados para una actuación homogénea y en base a criterios de calidad de los procesos de cribado.

El Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal publicó el documento sobre “*Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud*”⁽²⁰⁾. Este documento

aborda los requisitos que debe cumplir un PCN, más allá de los específicos del laboratorio para detectar los marcadores. Con ello se puede asegurar que la detección del RN afecto resulta eficaz, desde la recogida de su muestra hasta que se recibe en el sistema asistencial para su correcto diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Se establecen objetivos óptimos y aceptables que tienen un carácter de exigencia mínima, se incluyen los conceptos de unidades implicadas y de las etapas clave que, bajo la coordinación de Salud Pública, aseguran la eficiencia del PCN.

Sobre este documento, puede destacarse que la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) incorpora los requisitos establecidos en sus auditorías a los LCN acreditados. Es decir, que sus criterios de evaluación van más allá de la competencia técnica de los laboratorios. El cumplimiento de estos criterios involucra también a las organizaciones sanitarias responsables de garantizar el entrenamiento del personal para la obtención de muestras de calidad, asegurar los tiempos de transporte y la información puntual de los resultados, para asegurar así el acceso a las pruebas así como a las unidades clínicas de diagnóstico y confirmación, tratamiento y seguimiento.

Por otra parte, el Grupo de trabajo sobre concreción de la cartera común de servicios del SNS para cribado neonatal, que incluye a representantes de sociedades científicas, de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS y a expertos designados, desarrolla todos los aspectos importantes necesarios para la correcta ejecución de los cribados de las enfermedades incluidas en la cartera básica. Esta cartera se somete a revisión continua para la incorporación de nuevas enfermedades.

La definición de esta cartera básica ha supuesto una mejora en la coordinación entre

CCAA, incluso para la realización de las pruebas de cribado. Se establece claramente la responsabilidad del laboratorio como una organización imparcial que asegura la validez y confidencialidad de los datos que aporta a la administración responsable de Salud Pública para la toma de decisiones eficaces del programa de cribado neonatal, en beneficio de la salud de la población.

En 2014, el Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal elabora el documento “*Sistema de Información del Programa Poblacional de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud*”⁽²¹⁾. Para su desarrollo se establece el soporte informático y, tras un plan piloto realizado sobre los cribados de 2015, comienza su funcionamiento en 2016. Actualmente, el sistema de información implantado permite conocer el cumplimiento de los objetivos de calidad con información comparativa de todas las CCAA, y aporta elementos para la mejora del conjunto del SNS.

En 2018, tras la realización del congreso anual de AECNE, el Ministerio de Sanidad reconoció la colaboración de la asociación y sus profesionales en el desarrollo de los PCN en España.

En la Asamblea General de AECNE de ese año, considerando que en sus 12 años de existencia había cumplido de forma satisfactoria los objetivos para los que había sido creada, y ante la falta de un relevo generacional que mantuviera los objetivos de participación con la visión multidisciplinar requerida en el cribado neonatal, se acordó la disolución de la asociación. Esta disolución inédita en el contexto científico sanitario español se produjo en 2019. De acuerdo con sus estatutos, los remanentes económicos de su actividad se donaron a la Federación Española de Enfermedades Raras. Sus asociados pasaron a mantener su colaboración con las actividades del Ministerio a través

de sus CCAA o como expertos cuando así son requeridos a título personal.

EL FUTURO DE LOS PCN EN EL MARCO DE LA SALUD PÚBLICA

El recorrido de estos años, desde 1968, hace evidente que el cribado neonatal se ha consolidado como un programa de Salud Pública de gran éxito que proporciona mejoras importantes para una variedad de condiciones asociadas con la discapacidad a largo plazo e incluso la muerte.

La ciencia toma como base el estado del conocimiento derivado de la investigación, que casi nunca es completo y nunca es estático. Resulta un concepto dinámico, en constante proceso de desarrollo y refinamiento. Por ello, establecer en un texto legal una cartera básica de cribado neonatal basada en la ciencia debe ser considerada, invariablemente, como una etapa transitoria que refleja el conocimiento actual en un momento determinado. Igual que no se concibe basar la cartera actual en la ciencia que imperaba hace un siglo, tampoco se debe esperar que las generaciones futuras realicen un juicio elogioso sobre nuestro conocimiento actual.

A pesar de sus incertidumbres, no existe una alternativa razonable a la ciencia. Por lo tanto, debe seguir siendo un ingrediente indispensable y fundamental de apoyo a todas las decisiones legislativas.

Actualmente se dispone de un marco organizativo, metodológico y legislativo para desarrollar las responsabilidades de Salud Pública en el cribado neonatal. Permite elegir qué debe cribarse, la implantación de la detección y su control de calidad, garantizando el seguimiento y la atención de los casos positivos.

Después del diagnóstico del RN afecto, el mandato de Salud Pública no puede finalizar,

dejando la responsabilidad del cuidado a los pediatras y otros clínicos. El tratamiento de por vida de las enfermedades raras identificadas a través de la detección en el recién nacido puede fallar en múltiples puntos, incluso para las enfermedades que se han incluido en el cribado neonatal durante décadas. La complejidad del seguimiento ha aumentado con la expansión del cribado neonatal. Algunos tratamientos son cada vez más complejos y costosos (por ejemplo, la terapia de reemplazo enzimático, el trasplante de células madre) y el cribado neonatal identifica ahora a personas con problemas de salud que en muchos casos requieren tratamiento en edad posterior a la infancia o en la edad adulta.

El camino recorrido es coherente con otras experiencias positivas en otros países, aunque el avance del conocimiento y la ampliación de los programas con la inclusión de nuevas enfermedades exige, como en otros lugares, la necesidad de nuevos planteamientos que aseguren que las metodologías y, sobre todo, los sistemas de información ayuden a consolidar la información disponible. Es necesario que exista homogeneidad en la recogida de la información, independientemente de las diferentes opiniones y prácticas clínicas, para asegurar la correcta vigilancia de la Salud Pública, pero evitando también que esta necesidad de claridad en las definiciones asociadas a los casos sometidos a vigilancia altere o influya en las decisiones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

La evaluación “*ex ante*” de los PCN se ha desarrollado ampliamente, pero debe acompañarse de la evaluación “*ex post*” amplia y a largo plazo, para evitar que la atención del seguimiento clínico ofrezca resultados subóptimos.

Los datos del cribado neonatal resultan cada vez más complejos. El cribado expandido provoca un aumento de las variantes sobre los marcadores diana y aumenta la complejidad

de su interpretación. Por ello, es importante el uso de algoritmos que ayuden al análisis e interpretación de la información de los casos de detección positiva en MS/MS. Se detectan variantes leves y/o inciertas provocando controversia, dudas y problemas para su tratamiento por el sistema asistencial⁽²²⁾. Es en este contexto donde los PCN ocupan un espacio único en la intersección entre la ciencia, la investigación traslacional y la Salud Pública⁽²³⁾, donde resulta imprescindible la transferencia del conocimiento disponible en beneficio de todos los RN con un trastorno poco común que es difícil de diagnosticar.

Lo adecuado del camino recorrido en los últimos años en España, logrando una convergencia efectiva entre PCN, sociedades científicas y responsables de Salud Pública, queda recogido en las conclusiones de una revisión reciente sobre la situación de los CN en el mundo⁽²⁴⁾.

Es por ello imprescindible la colaboración de los investigadores y científicos con el SNS que, en base a la información compartida, permita la unificación de las pautas de actuación y aporte eficiencia a los PCN, lo cual aseguraría su sostenibilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Memoria del Real Patronato (1976-2001). Apoyo e intercambio en el área de las alteraciones metabólicas. Centro Español de documentación sobre Discapacidad. Depósito Legal: M.40.558-2001, p 70-74.
2. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public health paper. Geneva: World Health Organization; 1968.
3. Comunicación "Programa de Cribado Neonatal por Espectrometría de masas en tándem. Resultados 2000-2003". J.A. Cocho, D.E. Castiñeiras; M.D. Bóveda; M. Rebolloido; A.J. Iglesias; C. Colón; J.R. Alonso-Fernández; M.L. Couce; J.M. Fraga. V Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Madrid del 5 al 7 de noviembre de 2003.
4. Procedimiento para la obtención y recogida de especímenes de sangre en papel de filtro en los Programas de Detección Precoz Neonatal de Errores Congénitos del Metabolismo. Espada M, Dulin E. *Química Clínica* 2001;20(2):81-88.
5. Garantía de la Calidad en el laboratorio de Cribado Neonatal. Eguileor I, Espada M, Dulin E, Chamorro F. *Química Clínica* 2006;25 (1):36-44.
6. 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. Pàmpols Ros T, Cortés Castell E, Dulin Iñiguez, E. *Química Clínica* 2006;25 (2):49-110.
7. Conformity assessment. General requirements for proficiency testing ISO 17043: 2010.
8. Statistical methods for use in proficiency testing by inter-laboratory comparison. ISO 13528: 2015.
9. The international harmonized protocol for the proficiency testing of analytical chemistry laboratories (IUPAC 2006) *Pure Appl. Chem.*, Vol. 78, No. 1, pp. 145-196, 2006.
10. Sandberg S, Fraser FG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W *et al.* Defining analytical performance specifications: consensus statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, *Clin. Chem. Lab. Med.* 53 (2015) 833-835. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0067>
11. Comunicación "From descriptive to objective assessment in EQAP of neonatal screening in Spain." Comité de Aseguramiento de la Calidad de AECNE. 5th European Congress in Newborn Screening Reikiavik Islandia 10-12 Junio 2007.
12. Du Y, Wang W, Liu J, Zhang Z, Zhao Z, He F, Yuan S, Wang Z. National Program for External Quality

- Assessment of Chinese Newborn Screening Laboratories. *Int. J. Neonatal Screen.* 2020, 6, 38.
13. Guiñón L, Soler A, Molina A et al. Analytical performance specifications based on the state-of-the-art for the newborn screening [published online ahead of print, 2020 Jul 9]. *Clin Chim Acta.* 2020;510:117-120. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.006.
 14. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre la situación de los Programas de Cribado Neonatal en España: propuestas de actuación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
 15. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en Tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t. N° 2006/07.
 16. Ramos Goñi JM, Serrano Aguilar PG, Espada Sáenz-Torre M, Posada de la Paz M. Coste-efectividad del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS N° 2006/21.
 17. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Madrid, 2010.
 18. Comunicación “La calidad en el Cribado neonatal. Más allá de la analítica” Comité de Aseguramiento de la Calidad de AECNE. III Congreso AECNE Bilbao 22 de Mayo de 2012.
 19. Asociación Española de Cribado Neonatal. Indicadores de calidad básicos de un programa de cribado neonatal. Madrid, 2012. www.aecne.es.
 20. Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal 22/11/2013. Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales e Igualdad.
 21. Sistema de información del Programa Poblacional de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal 20/03/2014. Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales e Igualdad.
 22. Azzopardi PJ, Upshur REG, Luca S et al. Health-care providers’ perspectives on uncertainty generated by variant forms of newborn screening targets. *Genet Med.* 2020;22(3):566-573. doi: 10.1038/s41436-019-0670-3.
 23. Bailey Jr DB, Gehtland LM, Lewis MA, Peay H, Raspa M, Shone SM et al. Early Check: translational science at the intersection of public health and newborn screening *BMC Pediatrics* (2019) 19:238 <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1606-4>.
 24. González-Irazabal Y, Hernandez de Abajo G, Martínez-Morillo E. Identifying and overcoming barriers to harmonize newborn screening programs through consensus strategies [published online ahead of print, 2020 Jul 21]. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;1-20. doi: 10.1080/10408363.2020.1781778.

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 2 de diciembre de 2020

Aceptado: 15 de diciembre de 2020

Publicado: 26 de enero de 2020

MÉTODOS PARA LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL

Cristina Valcárcel Nazco (1,2,3,4), Lidia García Pérez (1,2,3,4), Renata Linertová (1,2,3,4), Iván Castilla (2,5), Laura Vallejo Torres (2,6), Juan Manuel Ramos Goñi (1,2), Vicenta Labrador Cañadas (7), María Luz Couce (8), Mercedes Espada Sáenz-Torres (9), Elena Dulin Iñiguez (10), Manuel Posada (11), Iñaki Imaz Iglesia (2,3,12) y Pedro Serrano Aguilar (2,3,4)

(1) Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Islas Canarias. España.

(2) Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Madrid. España.

(3) Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS). Madrid. España.

(4) Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Santa Cruz de Tenerife. España.

(5) Departamento de Ingeniería Informática y de Sistemas. Universidad de La Laguna. Tenerife. España.

(6) Departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Gran Canaria. España.

(7) Unidad de Programas de Cribado. Ministerio de Sanidad. Madrid. España.

(8) Servicio de Neonatología. Unidad de Diagnóstico y tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. IDIS. CIBERER. España.

(9) Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de Euskadi. País Vasco. España.

(10) Experta en cribado neonatal. Asesora de la Ponencia de cribado poblacional de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad.

(11) Instituto de Investigación en Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

(12) Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Los programas de cribado neonatal son una herramienta fundamental para la prevención secundaria o detección presintomática de determinadas afecciones. La implantación de un programa de cribado neonatal requiere necesariamente de una evaluación de su efectividad, seguridad, coste-efectividad, factibilidad e impacto presupuestario. La evaluación económica pretende contribuir a la sostenibilidad y solvencia de los sistemas sanitarios, especialmente a la hora de informar sobre la posible financiación, con fondos públicos, de intervenciones sanitarias como el cribado poblacional. Esta financiación debe justificarse en base a pruebas robustas de efectividad, seguridad, coste-efectividad y aceptabilidad. Una de las limitaciones más importantes a la hora de evaluar el coste-efectividad de un programa de cribado neonatal de trastornos hereditarios o de errores congénitos del metabolismo es la escasez de evidencia científica que limita la solidez y robustez del análisis de evaluación económica. Dada la baja disponibilidad de datos, el uso de la opinión de expertos como fuente de datos es inevitable para completar la información necesaria. Sin embargo, dos problemas principales dificultan la síntesis de datos obtenidos de varias fuentes: sesgos y heterogeneidad. Por otro lado, la medición de los años de vida ajustados por calidad (AVAC) en poblaciones pediátricas plantea serios desafíos metodológicos en un análisis de evaluación económica. En España, aunque existe cierta heterogeneidad en la oferta de programas de cribado neonatal entre CC.AA., se están estableciendo directrices basadas en la mejor evidencia científica disponible para conseguir la homogeneización de políticas y programas de cribado neonatal a nivel nacional.

Palabras clave: Cribado neonatal, Economía de la salud, Errores innatos del metabolismo.

ABSTRACT

Cost-effectiveness methods of newborn screening assessment

Newborn screening programs are a fundamental tool for secondary prevention or pre-symptomatic detection of certain conditions. The implementation of a newborn screening program requires an evaluation of effectiveness, safety, cost-effectiveness, feasibility and budget impact. Economic evaluation aims to contribute to the sustainability and solvency of health systems, especially when it comes to informing about financing health interventions with public funds. This funding must be justified on the basis of robust evidence of effectiveness, safety, cost-effectiveness, and acceptability. One of the most important limitations when evaluating the cost-effectiveness of a newborn screening program for hereditary disorders or congenital errors of metabolism is the scarcity of scientific evidence that limits the robustness of the economic analysis. Given the low availability of data, the use of expert opinion as a data source is unavoidable to complete the information. However, two main problems make it difficult to synthesize data obtained from various sources: biases and heterogeneity. Moreover, the measurement of quality-adjusted life years (QALYs) in pediatric populations poses serious methodological challenges. In Spain, although there is some heterogeneity in the supply of newborn screening programs between regions, guidelines are being established based on the best available scientific evidence to achieve the homogenization of newborn screening policies and programs at national level.

Key words: Neonatal screening, Health economics, Metabolism inborn errors.

Correspondencia:
Cristina Valcárcel Nazco
Servicio de Evaluación y Planificación
Servicio Canario de la Salud
CS San Isidro-El Chorrillo
Camino Candelaria, 44
38109 El Rosario, Santa Cruz de Tenerife, España
cristina.valcarcelnazco@sescs.es

Cita sugerida: Valcárcel Nazco C, García Pérez L, Linertová R, Castilla I, Vallejo Torres L, Ramos Goñi JM, Labrador Cañadas V, Couce ML, Espada Sáenz-Torres M, Dulin Iñiguez E, Posada M, Imaz Iglesia I, Serrano Aguilar P. Métodos para la evaluación económica de programas de cribado neonatal. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 26 de enero e202101009.

INTRODUCCIÓN

Cribado neonatal: breve historia y descripción.

Los programas de cribado neonatal (CN) son una herramienta fundamental para la prevención secundaria o detección presintomática de determinadas afecciones. El CN de trastornos hereditarios mostró por primera vez su potencial cuando se reveló la efectividad del control dietético de la fenilcetonuria en 1954⁽¹⁾; tras comprobarse que se obtenían mejores resultados del tratamiento cuando éste se iniciaba precozmente.

La introducción de la prueba de Guthrie⁽²⁾ marcó el desarrollo de los programas modernos de CN que, más tarde, pudieron incorporar trastornos adicionales, como el hipotiroidismo congénito. La prueba de Guthrie original (que sigue siendo el método más popular para tomar muestras en los programas de CN) es un método de bajo coste que utiliza tarjetas de papel de filtro para recoger sangre tras un pinchazo en el talón del neonato. Las tarjetas se secan y se llevan al laboratorio de referencia, donde se utiliza la sangre seca para el análisis.

Se pueden utilizar varias técnicas de laboratorio para detectar resultados anormales en muestras de sangre seca. Entre ellos, la espectrometría de masas en tándem (MS/MS por sus siglas en inglés) ha mejorado la sensibilidad y especificidad de la detección de perfiles metabólicos utilizando un único procedimiento a partir de una misma muestra de sangre de pequeño volumen⁽³⁾. Gracias a esta técnica, el CN de enfermedades raras recibió un gran impulso en la década del 2000 con el empleo de la MS/MS para determinar acilcarnitinas y aminoácidos en una toma de muestra de sangre impregnada en papel⁽³⁾.

La incorporación de la MS/MS para el cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo

(ECM) ha abierto la puerta a la ampliación de los programas de cribado neonatal de estas patologías permitiendo incorporar un número muy alto de enfermedades⁽⁴⁾ de forma potencialmente eficiente^(5,6).

¿Es el cribado neonatal una intervención coste-efectiva? El diseño de un programa de cribado debe tener en cuenta la adecuada planificación de cada una de las etapas, desde la identificación de la población en situación de riesgo hasta el diagnóstico y posterior tratamiento y monitorización de la enfermedad. La implantación de un programa de cribado en población general requiere necesariamente de la evaluación de su efectividad, seguridad, factibilidad y coste-efectividad. Cualquier programa de cribado deberá asegurar que el beneficio en la población a la que se dirige sea superior a los daños que pudiera ocasionar, ya que hay que tener en cuenta que sólo una pequeña proporción de personas incluidas en un programa de cribado de población general obtendrá un beneficio, mientras que otras podrían sufrir las consecuencias provocadas por la propia prueba de cribado (caso de ser invasiva), o de un diagnóstico equivocado⁽⁷⁾. De ahí que en los programas de cribado deba existir una evidencia firme de que el diagnóstico precoz y el tratamiento posterior proporcionarán mayores beneficios que los posibles daños⁽⁸⁾.

Wilson y Jungner propusieron los principales criterios que deberían utilizarse para evaluar los programas de cribado⁽⁹⁾. Estos criterios incluyen no solo la evaluación de la efectividad de la prueba de detección y los tratamientos posteriores, sino la necesidad de que el coste del programa de cribado esté económicamente equilibrado en relación al gasto total del sistema de salud. Una revisión posterior puso de relieve la dificultad de su uso como criterios objetivos en los procesos de toma de decisiones en general, y en la evaluación del cribado de trastornos hereditarios en particular⁽¹⁰⁾.

A pesar del amplio consenso internacional sobre la eficiencia, en términos de coste y de efectividad, del CN de la fenilcetonuria⁽¹¹⁾, este consenso se desvanece a medida que se propone la inclusión de nuevos trastornos en un programa de CN⁽¹²⁾.

Los programas de CN pueden parecer relativamente económicos, incluso cuando se incluyen los costes de pruebas diagnósticas de confirmación, tanto para los verdaderos positivos como para los falsos positivos, y los costes de seguimiento y tratamiento de los pacientes afectados. Sin embargo, la alta heterogeneidad de los trastornos potencialmente detectados por el cribado, y la falta de evidencia científica sólida y a largo plazo sobre la historia natural de este tipo de trastornos y la efectividad de los tratamientos disponibles, plantean una serie de dificultades metodológicas que limitan la aplicabilidad de los métodos clásicos de evaluación económica estándar⁽¹³⁾.

MÉTODOS PARA LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

Visión general de la evaluación económica de tecnologías sanitarias. La evaluación económica pretende contribuir a la sostenibilidad y solvencia de los sistemas sanitarios, especialmente a la hora de informar sobre la posible financiación, con fondos públicos, de intervenciones sanitarias. Esta financiación debe justificarse en base a pruebas robustas de efectividad, seguridad, coste-efectividad y aceptabilidad⁽¹⁴⁾. Las limitaciones presupuestarias para satisfacer una demanda creciente de servicios sanitarios y la necesidad de adecuar las prestaciones sanitarias a la disponibilidad financiera de los servicios públicos demandan un mayor papel de la evaluación económica para informar de forma válida, transparente, reproducible y comunicable, sobre la asignación de recursos sanitarios⁽¹⁵⁾.

Para incorporar estos principios en las decisiones de financiación, la evaluación económica proporciona un marco para comparar alternativas de atención sanitaria que compiten (por ejemplo, cribado frente a detección clínica) en términos tanto de sus resultados en salud como de sus costes. Estrictamente hablando, una evaluación económica consiste en “*el análisis comparativo de las acciones alternativas en términos de sus costes y consecuencias*”⁽¹⁶⁾.

Cuando se compara una nueva intervención sanitaria con una opción alternativa preexistente, a la que podría sustituir, el coste de la nueva intervención puede ser mayor o menor que la alternativa y sus resultados en salud, mejores o peores; las combinaciones de estas diferencias se muestran en la **figura 1**. Si la nueva intervención tiene menor coste y mejores resultados en salud que la alternativa, entonces la recomendación será adoptar la nueva intervención que es considerada como una alternativa dominante. Si la nueva intervención incurre en costes más altos y peores resultados que la alternativa (cuadrante superior izquierdo de la **figura 1**), entonces la recomendación será que se rechace la nueva intervención, ya que ésta se encuentra dominada por la alternativa. En el escenario más común, donde una nueva intervención es más efectiva que la alternativa, pero a un coste más alto (cuadrante superior derecho de la **figura 1**), entonces la decisión requiere de una valoración donde se consideren las compensaciones derivadas de los costes adicionales y los mejores resultados de salud obtenidos con la nueva intervención. De manera similar, existe una compensación cuando los costes de una nueva intervención son más bajos a expensas de un peor resultado en salud (cuadrante inferior izquierdo de la **figura 1**).

Estas compensaciones se cuantifican y resumen mediante la razón o la ratio coste-

Figura 1
Costes y resultados en salud en la comparación de intervenciones.

		RESULTADOS	
		PEORES	MEJORES
COSTES	MAYORES	Rechazar nueva intervención	Valoración
	MENORES	Valoración	Adoptar nueva intervención

efectividad incremental (RCEI), definida como el coste incremental dividido por la efectividad incremental de dos alternativas en comparación (ecuación 1).

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Ecuación 1. Razón coste-efectividad incremental

Donde C representa el coste, E la efectividad, y A y B son las dos alternativas en comparación. En el numerador se representa el coste incremental de una alternativa (A) frente a otra (B) y en el denominador la efectividad incremental obtenida al comparar estas dos alternativas.

La RCEI representa el coste adicional necesario para lograr una unidad adicional de efectividad. Sin embargo, esta información no basta para emitir recomendaciones sobre si una tecnología debe o no ser financiada. Para ello se precisa comparar este coste incremental de la tecnología con un valor umbral de rentabilidad que

dictamine si la incorporación de dicha tecnología es considerada coste-efectiva. Si la RCEI de la tecnología evaluada se encuentra por debajo del umbral de rentabilidad, entonces la intervención se considerará rentable. En España, este valor ha sido estimado recientemente por Vallejo et al⁽¹⁷⁾ entre 20.000 y 25.000€ por año de vida ajustado por calidad (AVAC).

Tipos de evaluación económica. La evaluación económica puede clasificarse según la unidad de medida de los beneficios en salud que se evalúan⁽¹⁶⁾. La **tabla 1** proporciona una descripción general de los diferentes tipos de análisis según la medida de resultado. En cada tipo de evaluación, los costes se miden en términos monetarios y los beneficios o resultados en salud se pueden medir utilizando diferentes enfoques que definen los siguientes tipos de estudios:

i) **Análisis de minimización de costes (AMC):** Una evaluación económica podría centrarse exclusivamente en medir las diferencias en costes cuando hay pruebas sólidas de equivalencia en términos de efectividad entre las intervenciones

Tabla 1
Tipos de evaluación económica

Tipo de estudio	Costes	Resultados
Análisis de minimización de costes	Unidades monetarias	Idénticos entre alternativas, evidencia de equivalencia
Análisis coste-efectividad	Unidades monetarias	Indicador clínico de morbilidad o mortalidad
Análisis coste-consecuencia	Unidades monetarias	Perfil de diferentes medidas
Análisis coste-beneficio	Unidades monetarias	Unidades monetarias
Análisis coste-utilidad	Unidades monetarias	Indicador compuesto de mortalidad y morbilidad (AVAC)

que se comparan. Un AMC requiere evidencia explícita de que las intervenciones logran el mismo resultado clínico.

ii) Análisis coste-efectividad (ACE): Este análisis mide la efectividad por medio de un indicador clínico como el descenso en las cifras de presión arterial o de colesterolemia o meses libres de síntomas. Un indicador particularmente relevante son los años de vida (AV) ganados, que se utilizan para cuantificar el impacto en la mortalidad de las alternativas que se comparan.

iii) Análisis coste-beneficio (ACB): Este tipo de análisis implica la cuantificación en términos monetarios de los beneficios para la salud de las intervenciones bajo evaluación.

iv) Análisis coste-consecuencia (ACC): Algunas evaluaciones no combinan la información sobre costes y efectividad en un solo

índice para derivar un valor de RCEI, sino que proporcionan un resumen basado en una matriz o perfil de diferentes medidas de salud. Este es particularmente el caso cuando hay información sobre una serie de resultados clínicos primarios y secundarios que no se combinan en un único índice de salud compuesto.

v) Análisis coste-utilidad (ACU): La medida de efectividad utilizada en este tipo de análisis son los AVAC. Los AVAC son un índice compuesto que combina información sobre los dos componentes principales de la salud de las personas: la esperanza de vida y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Esta medida genérica del estado de salud es aplicable a una amplia gama de condiciones y tratamientos de salud, lo que permite una comparación entre diferentes áreas de enfermedades y tipos de tratamientos. Esto hace que sea la medida de preferencia en las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias.

LIMITACIONES METODOLÓGICAS DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL

Al tratar de aplicar los métodos clásicos de evaluación económica al cribado neonatal, aparecen una serie de limitaciones que incluyen, entre otras, la escasez de disponibilidad de datos, la heterogeneidad y la elevada incertidumbre existente sobre los parámetros clave, entre otras cuestiones.

Escasez de evidencia científica. Una de las limitaciones más relevantes a la hora de evaluar el coste-efectividad de un programa de cribado neonatal de ECM es la escasez o, en muchas ocasiones, ausencia de evidencia científica en torno a este tipo de afecciones.

La baja disponibilidad de datos limita la solidez y robustez del análisis de evaluación económica. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se consideran el mejor diseño de investigación para establecer si una intervención es efectiva, ya que eliminan con mayor éxito el sesgo en comparación con otros diseños de investigación. Sin embargo, hay una ausencia de ECA de programas de CN debido a obvias consideraciones éticas y logísticas. En su lugar, la única fuente de datos disponible para evaluar la efectividad de los programas de CN son estudios observacionales sin comparación directa entre neonatos cribados y no cribados.

Además, debido a la baja incidencia de este tipo de enfermedades, normalmente solo se dispone de series de casos con un número muy limitado de pacientes con el que recopilar datos fiables de la historia natural de la enfermedad o del efecto de los tratamientos. Centrarse en publicaciones que informan de series de todos los casos consecutivos durante un período de tiempo podría incluir diferentes sesgos entre los que destacamos tres: sesgo de espectro, ya que los

individuos sin síntomas pueden escapar a la detección clínica; sesgo de supervivencia, dado que los individuos afectados pueden fallecer antes de un diagnóstico, y sesgo de derivación, ya que los individuos más gravemente afectados pueden estar sobrerrepresentados en series de casos publicadas basadas en derivaciones a centros médicos académicos. El uso de registros transnacionales bien estructurados en lugar de series de casos, parece la herramienta más prometedora para mejorar la disponibilidad de datos sobre estos trastornos.

Síntesis de datos de diferentes fuentes de información. Dada la baja disponibilidad de fuentes de datos válidas, en la mayoría de los casos, el uso de la opinión de expertos como fuente de información es inevitable para completar la información necesaria en un ejercicio de evaluación económica. Sin embargo, dos problemas principales dificultan la síntesis de datos obtenidos de varias fuentes: sesgos y heterogeneidad.

Es probable que los meta-análisis que simplemente agrupan datos de todas las fuentes no sean apropiados, ya que no reconocen los diferentes tipos de evidencia que se sintetizan. Se pueden utilizar varios métodos para superar este problema, incluidas las técnicas bayesianas que proporcionan formas de combinar la evidencia de una variedad de fuentes dispares. Además, el muy bajo número de casos incluidos en los estudios y registros disponibles a menudo significa que se necesitan algunas correcciones matemáticas para hacer frente a los hallazgos de “ningún evento”. Esto, a su vez, podría introducir algún sesgo, especialmente cuando se aplica a estudios pequeños⁽¹⁸⁾.

Incidencia frente a prevalencia. Otra consecuencia de la falta de fuentes de datos es la alta incertidumbre en torno a los parámetros clave de una evaluación económica de programas de CN, como es el número de casos afectados. Entre los métodos generalmente utilizados para

estimar este número, la “prevalencia al nacimiento”, generalmente se recomienda sobre la incidencia⁽¹⁹⁾.

La incidencia se puede definir como el número de casos nuevos de una enfermedad que se desarrollan en una población durante un período de tiempo determinado. Aunque podría considerarse como la forma lógica de expresar la ocurrencia de nuevos casos, es una medida compleja de determinar principalmente por la dificultad de establecer el periodo de tiempo para su cálculo. Estrictamente hablando, el riesgo de padecer una enfermedad congénita aparece en algún momento durante el período prenatal, que es una definición vaga. A este hecho hay que añadir, además, que no todos los embarazos terminarán en un nacimiento, por lo que será imposible llegar a una estimación precisa.

La prevalencia al nacimiento se puede definir como el número de casos de una enfermedad de nacimiento entre el número total de nacidos vivos. Esta proporción incluye en el numerador los casos identificados entre muertes fetales espontáneas y abortos inducidos.

Nuevamente, los sesgos de espectro, supervivencia y derivación son especialmente relevantes en la estimación de la prevalencia al nacimiento y favorecen a las regiones que implementan programas de CN sobre aquellas regiones donde los casos nuevos se identifican únicamente por los signos y síntomas clínicos⁽²⁰⁾. El sesgo de supervivencia es muy frecuente en trastornos como las deficiencias de ácidos grasos⁽²¹⁾, mientras que los sesgos de espectro y de derivación aparecen en trastornos de aparición tardía o leve⁽²²⁾.

Hallazgos no deseados. Los hallazgos no deseados de casos potencialmente asintomáticos u oligosintomáticos (ya sean portadores o formas leves de la entidad clínica) son posibles con los programas de CN, aunque los acuerdos

internacionales recomiendan el uso de metodologías de detección que los eviten⁽²³⁾. Desde una perspectiva puramente económica, estos hallazgos pueden aumentar los costes del cribado en comparación con la detección clínica, sin una mejora notable en el estado de salud de los pacientes. Se debe tener en cuenta el riesgo de sobremedicación y el impacto de los efectos secundarios de los tratamientos (posiblemente innecesarios). La detección de estos casos podría no mejorar el estado de salud de los afectados, pero podría utilizarse para la elección reproductiva de los padres. Los falsos positivos son un tipo diferente de hallazgos no deseados. Desde la perspectiva del pagador, el impacto de un falso positivo se puede capturar al incluir los costes relacionados con las pruebas de diagnóstico adicionales y con el seguimiento. Desde una perspectiva social, aparecen otros efectos que deberían incorporarse a un análisis de evaluación económica. Por ejemplo, algunos estudios han mostrado un incremento en el estrés de los padres⁽²⁴⁾ y otras consecuencias psicosociales⁽²⁵⁾ debido a un resultado falso positivo. Sin embargo, ni los costes adicionales que pueden derivarse de la posible sobreprotección de los niños ni el impacto en CVRS de los padres se incluyen normalmente en las evaluaciones económicas de programas de CN. Aunque los costes no plantearían ninguna complicación metodológica significativa, no existen pautas estándar sobre cómo incorporar los efectos de la CVRS de personas distintas de las directamente afectadas por la intervención, en este caso, los padres de neonatos cribados.

Los padres y hermanos de los niños afectados también pueden ser detectados como resultado de la realización de la prueba de cribado en el probando⁽²⁶⁾ pero, nuevamente, no se dispone de pautas metodológicas claras sobre cómo incorporar estos resultados en la evaluación económica.

Años de vida ajustados por calidad en población pediátrica. Los AVAC representan la

medida de efectividad preferida por excelencia en la evaluación económica de tecnologías sanitarias⁽²⁷⁾. Cuando solo se considera la esperanza de vida para evaluar la efectividad de los programas de CN (en términos de AV) frente a la detección clínica, existe el riesgo de que el efecto de una mayor supervivencia debido a la detección temprana del trastorno conduzca únicamente a un incremento de los costes de la alternativa de detección en el medio o largo plazo dependiendo de la gravedad de la persona. Este sobrecoste solo se supera cuando se acompaña de tratamientos eficaces que mejoren, además de la esperanza de vida, la calidad de vida de los niños y niñas afectados. Sin embargo, la medición de AVAC en poblaciones pediátricas y, en especial, en recién nacidos plantea serios desafíos metodológicos^(28,29). Para estimar los AVAC asociados a condiciones particulares, los investigadores deben obtener la descripción de dichos estados de salud del paciente, así como las preferencias relevantes para dichos estados de salud, lo que se vuelve muy complejo cuando se aplica a recién nacidos. En primer lugar, porque los neonatos carecen de las habilidades cognitivas necesarias para responder a herramientas diseñadas y validadas para adultos. Por otro lado, existen dimensiones de los cuestionarios de calidad de vida, como la autonomía, que pueden no discriminar entre una condición patológica y el desarrollo fisiológico neonatal⁽³⁰⁾. Emplear a un familiar próximo o cuidador como representante “sustituto” del paciente puede resolver la mayoría de estas dificultades, pero la validez de la información es controvertida en estas situaciones⁽³¹⁾. Se ha demostrado que los cuestionarios de calidad de vida infantiles específicos, como PedsQL⁽³²⁾, son eficaces para discriminar entre diferentes enfermedades y entre niños sanos y enfermos. Sin embargo, no han mostrado la misma eficacia para distinguir entre grados de gravedad o progresión de la enfermedad, como ocurre con la anemia drepanocítica⁽³³⁾.

SITUACIÓN EN ESPAÑA Y PAPEL DE LA RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN

Durante los últimos años, la oferta de programas de CN en España ha sido heterogénea entre las distintas comunidades autónomas (CC. AA.). Es posible que el carácter descentralizado de la planificación y gestión sanitaria, por un lado, y la ausencia, hasta hace pocos años, de consenso nacional sobre los criterios que deberían regir el diseño y ejecución de este tipo de programas, por otro, configuraran una oferta de programas de CN de ECM heterogénea, de la que no siempre se ha valorado su efectividad o eficiencia^(34,35,36).

En diciembre de 2010, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), aprobó el “*Documento Marco sobre cribado poblacional*”⁽³⁷⁾, en el que se establecían criterios que pudieran servir de guía a los sistemas de salud de las CC.AA. para la toma de decisiones estratégicas sobre cribados, así como para establecer los requisitos clave para la implantación de estos programas.

En 2011, la *Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública* establece que las Administraciones Públicas deben impulsar acciones de prevención secundaria, como son los programas de detección precoz de la enfermedad. Estas actuaciones se realizarían en condiciones de igualdad, concretándose este derecho en una oferta única de cribados poblacionales. Establece también que la práctica de pruebas de cribado se realizará conforme a criterios científicos y a los principios de equidad, de pertinencia, de precaución, de evaluación, de transparencia, de integralidad y de seguridad. Entre los programas de cribado, el dirigido al cribado neonatal es uno de los programas preventivo-asistenciales esenciales de salud pública.

Por otra parte, el CISNS en febrero de 2012, acordó la creación de un Grupo de trabajo con el objetivo de revisar la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud (SNS) para identificar y priorizar las prestaciones que es preciso detallar, clarificar y/o concretar con el fin lograr una mayor homogeneidad en su contenido, evitando diferencias entre los usuarios del SNS. Los cribados se contaban entre los temas priorizados, iniciándose el trabajo por el cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas. Como resultado de ese trabajo, el CISNS aprobó en julio de 2013 las enfermedades que formarían parte del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas incluido en la cartera común básica del SNS. Las enfermedades acordadas fueron: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), aciduria glutárica tipo I (GA-I) y la enfermedad de células falciformes.

También en 2012 se crea la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS), que participa en el desarrollo de la cartera común de servicios del SNS mediante la evaluación de las nuevas técnicas, tecnologías o procedimientos, con carácter preceptivo y previamente a su utilización en el SNS, contribuyendo al incremento de la calidad, equidad, eficiencia y cohesión en el mismo. Desde su creación, esta red y especialmente la Unidad de Asesoramiento científico-técnico de Galicia (Avalia-t) y el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) ha jugado un papel esencial en los avances en el programa de cribado neonatal.

Para continuar aportando información científica válida y relevante que pueda guiar el desarrollo y favorecer el establecimiento de una base homogénea para las políticas de CN es

España, Avalia-t y SESCOs como partes integrantes de RedETS elaboraron una serie de informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) con evidencia científica relevante sobre efectividad, seguridad y coste-efectividad de los programas de CN de trastornos hereditarios.

El SESCOs elaboró una serie de evaluaciones económicas para 16 trastornos diferentes con el objetivo de respaldar la toma de decisiones sobre políticas y programas de CN^(5,38,39,40,41,42,43,44,45,46). Todas las evaluaciones económicas llevadas a cabo en forma de informes de ETS compararon tanto los costes como los resultados en salud desde la perspectiva social y del SNS utilizando un horizonte temporal de toda la vida de los pacientes. En general, los resultados estuvieron sujetos a un alto grado de incertidumbre debido a la limitada disponibilidad de evidencia sobre la efectividad del cribado. El primer informe de 2006 confirmó la rentabilidad de la adopción mediante MS/MS del cribado de fenilcetonuria y MCADD en España con una RCEI de 5.757 €/AV [5.707 €/AV; 5.808 €/AV]⁽⁵⁾. A partir de ahí se estimó el coste-efectividad de incorporar 5 ECM al programa de cribado neonatal basado en MS/MS: homocistinuria, LCHADD, leucinosi o enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD), acidemia isovalérica (IVA) y GA-I. La incorporación de estas cinco nuevas enfermedades al programa de CN a nivel nacional arrojó una RCEI de 27.607,38 €/AV [10.567,35 €/AV; 62.628,36 €/AV]⁽³⁸⁾.

En una etapa posterior, se desarrolló un nuevo conjunto de informes ETS en los que se evaluó el coste-efectividad del cribado neonatal de un grupo más amplio de trastornos, no todos sujetos a MS/MS, que incluían la anemia de células falciformes⁽³⁹⁾, fibrosis quística⁽⁴⁰⁾, deficiencia de biotinidasa⁽⁴¹⁾, hiperplasia suprarrenal congénita⁽⁴²⁾, galactosemia⁽⁴³⁾, acidemia metilmalónica y propiónica, tirosinemia tipo I⁽⁴⁴⁾, deficiencia primaria de carnitina (CUD)⁽⁴⁵⁾ y deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD)⁽⁴⁶⁾. Los resultados varían

según el trastorno evaluado, obteniendo RCEI favorables para el cribado de fibrosis quística, biotinidasa, hiperplasia suprarrenal congénita o CUD.

El último informe solicitado por el Ministerio de Sanidad y realizado por el SESCO trata sobre el coste-efectividad del CN de las inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG), informe donde de nuevo se evidencian las limitaciones de las evaluaciones económicas derivadas de la falta de datos epidemiológicos (en este caso prevalencia de la enfermedad en España, parámetro clave que puede hacer que el CN sea coste-efectivo o no).

Las recomendaciones derivadas de las evaluaciones económicas de programas de CN pueden ampliarse en un futuro próximo de acuerdo a la nueva evidencia científica, desarrollo de nuevos biomarcadores de detección, mayor conocimiento de la historia natural y posibles nuevas terapias que vayan surgiendo en cada una de las patologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenyl-ketonic child. *Acta Paediatr.* 1954;43(1):64-77. doi: 10.1111/j.1651-2227.1954.tb04000.x
2. Guthrie R. Blood Screening for Phenylketonuria. *JAMA* 1961;178(8):863.
3. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis.* 1990; 13(3):321-324. doi: 10.1007/BF01799385
4. Cocho de Juan JA, Castiñeiras Ramos DE, Fraga Bermúdez JM. Cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergón, Madrid 2006.
5. Ramos-Goñi JM, Serrano-Aguilar PG, Espada Sáenz-Torres M, Posada de la Paz M. Coste-efectividad del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. SESCO 2006/21;2008.
6. Cipriano LE, Rupar CA, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model. *Value Health.* 2007;10(2):83-97. doi: 10.1111/j.1524-4733.2006.00156.x
7. Murray J, Cuckle H, Taylor G, Littlewood J, Hewison J. Screening for cystic fibrosis. *Health Technol Assess.* 1999;3(8):i-104. doi: 10.2165/00115677-199803040-00001
8. Raffle AE, Mackie A, Muir Gray JA. Screening: Evidence and Practice (2 edn). Oxford University Press, Oxford 2007.
9. Wilson J, Jungner Y. Principles and practices of screening for disease. World Health Organization. Geneva 1968. Report No.: Public Health Paper 34.
10. Andermann A, Blancaquart 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. doi: 10.2471/blt.07.050112
11. Wilcken B, Wiley V. Newborn screening. *Pathology.* 2008;40(2):104-115. doi: 10.1080/00313020701813743
12. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol.* 2015;39(3):171-187. doi: 10.1053/j.semperi.2015.03.002
13. Castilla-Rodríguez I, Vallejo-Torres L, Couce ML, Valcárcel-Nazco C, Mar J, Serrano-Aguilar P. Cost-Effectiveness Methods and Newborn Screening Assessment. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1031:267-281. doi:10.1007/978-3-319-67144-4_16.

14. Pinilla J, García-Altés A. La evaluación de políticas públicas. Informe SESPAS 2010. *Gac Sanit.* 2010;24(SUPPL. 1):114–119.
15. García-Altés A, Navas E, Soriano M. Evaluación económica de intervenciones de salud pública. *Gac Sanit.* 2011;25(SUPPL. 1):25–31.
16. Drummond MF, Sculpher MJ, O'Brien, Stoddart, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Oxford University Press, Oxford 2005.
17. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ.* 2018;27(4):746–761.
18. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L *et al.* Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices-budget impact analysis. *Value Health.* 2007;10(5):336-347. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x
19. Mason CA, Kirby RS, Sever LE, Langlois PH. Prevalence is the preferred measure of frequency of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(10):690-692. doi: 10.1002/bdra.20211
20. Wilcken B, Haas M, Joy P *et al.* Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics.* 2009;124(2):e241-e248. doi: 10.1542/peds.2008-0586
21. Boles RG, Buck EA, Blitzer MG *et al.* Retrospective biochemical screening of fatty acid oxidation disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life. *J Pediatr.* 1998;132(6):924-933. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70385-3
22. Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:68.
23. Cornel M, Rigter T, Weinreich S, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M *et al.* Newborn screening in Europe. Expert Opinion document. EU Network of Experts on Newborn Screening. EU Tender “Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union”. 2012. Disponible en: http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Expert_opinion_document_on_NBS_20120108_FINAL.pdf
24. Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, Eaton RB, Greenstein R, Korson M, Larson C, Marsden D, Msall M, Naylor EW, Pueschel S, Seashore M, Shih VE, Levy HL. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA.* 2003 Nov 19;290(19):2564-72. doi: 10.1001/jama.290.19.2564
25. Schmidt JL, Castellanos-Brown K, Childress S, Bonhomme N, Oktay JS, Terry SF, Kyler P, Davidoff A, Greene C. The impact of false-positive newborn screening results on families: a qualitative study. *Genet Med.* 2012;14(1):76-80. doi: 10.1038/gim.2011.5
26. Schimmenti LA, Crombez EA, Schwahn BC, Heese BA, Wood TC, Schroer RJ, Bentler K, Cederbaum S, Sarafoglou K, McCann M, Rinaldo P, Matern D, di San Filippo CA, Pasquali M, Berry SA, Longo N. Expanded newborn screening identifies maternal primary carnitine deficiency. *Mol Genet Metab.* 2007;90(4):441-5. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.10.003
27. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur J Health Econ.* 2010;11(5):513-520. doi: 10.1007/s10198-010-0244-4
28. Ungar WJ. Challenges in health state valuation in paediatric economic evaluation: are QALYs contraindicated? *Pharmacoeconomics.* 2011;29(8):641-52. doi: 10.2165/11591570-000000000-00000
29. Langer A, Holle R, John J. Specific guidelines for assessing and improving the methodological quality of economic evaluations of newborn screening. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:300. doi: 10.1186/1472-6963-12-300

30. Tarride JE, Burke N, Bischof M, Hopkins RB, Goeree L, Campbell K, Xie F, O'Reilly D, Goeree R. A review of health utilities across conditions common in paediatric and adult populations. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:12. doi: [10.1186/1477-7525-8-12](https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-12)
31. Griesch I, Coast J, Brown J. Quality-adjusted life-years lack quality in pediatric care: a critical review of published cost-utility studies in child health. *Pediatrics*. 2005;115(5):e600-e614. doi: [10.1542/peds.2004-2127](https://doi.org/10.1542/peds.2004-2127)
32. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*. 1999;37(2):126-139. doi: [10.1097/00005650-199902000-00003](https://doi.org/10.1097/00005650-199902000-00003)
33. Panepinto JA, Bonner M. Health-related quality of life in sickle cell disease: past, present, and future. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(2):377-385. doi: [10.1002/pbc.24176](https://doi.org/10.1002/pbc.24176)
34. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inher Metab Dis* 2012 Jul;35(4):603–611.
35. 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 Inher. Metab Dis* 2012 Jul;35(4):613–625.
36. Serrano-Aguilar P, Castilla-Rodríguez I, Vallejo-Torres L, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L. Neonatal screening in Spain and cost-effectiveness. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2015;3(9):971-974.
37. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional [Internet]. 2013. Disponible en: http://www.mssi.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf
38. Castilla I, Arvelo-Martín A, Valcárcel-Nazco C, Linertová R, Serrano-Aguilar P, Ruiz-Pons M, Posada M, Dulín-Íñiguez E, Espada M, Zubizarreta R. Coste-efectividad del cribado ampliado de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2012. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
39. Castilla I, Valcárcel-Nazco C, Vallejo-Torres L, Cela E, Posada M, Dulín Íñiguez E, Espada M, Rausell D, Mar J, Arrospide A, Serrano-Aguilar P. Análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
40. Valcárcel-Nazco C, Oliva Hernández C, Velasco González V, Cuéllar- Pompa L, Castilla I, Vallejo-Torres L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la fibrosis quística en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2012. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
41. Vallejo Torres L, Castilla Rodríguez I, Cuéllar Pompa L, Couce Pico ML, Pérez Cerdá C, Martín Hernández E, Pineda Marfá M, Campistol Plana J, Serrano-Aguilar P. Análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de biotínidasa. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
42. Castilla I, Vallejo-Torres L, Rica-Echevarría I, Rodríguez-Sánchez A, Dulín-Íñiguez E, Espada M, Rausell D, Valcárcel-Nazco C, Cuéllar-Pompa L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
43. García Pérez L, Valcárcel Nazco C, Castilla Rodríguez I, Vallejo Torres L, Briones Godino P, Ruiz Pons M, Vitoria

- Miñana I, Cuéllar Pompa L, Serrano Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la galactosemia clásica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
44. Vallejo-Torres L, Castilla I, Dulín-Íñiguez E, Espada M, Rausell D, Valcárcel-Nazco C, Cuéllar-Pompa L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la tirosinemia tipo I. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
45. Castilla I, Vallejo-Torres L, Couce ML, Del Toro M, Gorostiza I, García-Hernández L, Dulín-Íñiguez E, Espada M, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Posada M, Cuéllar-Pompa L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia primaria de carnitina. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
46. Castilla I, Vallejo-Torres L, Couce ML, Gorostiza I, García-Hernández L, Dulín-Íñiguez E, Espada M, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Posada M, Cuéllar-Pompa L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

ORIGINAL

Recibido: 20 de mayo de 2020
Aceptado: 14 de octubre de 2020
Publicado: 26 de enero de 2021

EL CRIBADO METABÓLICO DEL RECIÉN NACIDO COMO MODELO ASISTENCIAL DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN. PERSPECTIVA DESDE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO (AECOM)

Domingo González-Lamuño Leguina (1,7), M^a Dolores Bóveda Fontán (2,7), María Bueno Delgado (3,7), Laura Gort Mas (4,7), María Unceta Suárez (5,7) y Montserrat Morales Conejo (6,7)

- (1) Pediatría, Unidad de Nefrología-Metabolismo Infantil. Universidad de Cantabria-Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.
- (2) Bioquímica Clínica. Laboratorio de Metabolopatías. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela (CSUR, MetabERN). España.
- (3) Pediatría, Unidad de Metabolopatías. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla (CSUR). España.
- (4) Biología, Genética. Consultor Sección de Errores Congénitos del Metabolismo – IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, CDB. CIBERER e IDIBAPS. Hospital Clínic de Barcelona. España.
- (5) Análisis Clínicos. Servicio de Bioquímica. Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia (CSUR-MetabERN). España.
- (6) Medicina Interna. Consulta de Enfermedades minoritarias y Enfermedades Metabólicas Congénitas del Adulto. Hospital Universitario 12 de Octubre (CSUR-MetabERN). Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), CIBERER. Universidad Complutense de Madrid. España.
- (7) Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM). España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Los programas de cribado de enfermedades congénitas en los recién nacidos tienen como objetivo lograr un diagnóstico presintomático y temprano de trastornos tratables, con el fin de prevenir o reducir significativamente la morbilidad y/o mortalidad. Muchas de las condiciones incluidas en estos programas son errores innatos del metabolismo (EIM); sin embargo, la detección de enfermedades endocrinas, hematológicas, inmunológicas, cardiovasculares, y la hipoacusia congénita también se incluyen en muchos de ellos. Las pruebas de detección de recién nacidos no son diagnósticas y, por tanto, se necesitan pruebas complementarias para confirmar o excluir la sospecha diagnóstica. La demanda social y profesional de la mano de los avances tecnológicos y de nuevas opciones de tratamiento, permiten la expansión continua del cribado neonatal; este progreso conlleva un claro beneficio para los pacientes, pues gracias al diagnóstico y al tratamiento precoz de su enfermedad pueden tener un mejor pronóstico y una mejor calidad de vida. Los criterios de inclusión de las diferentes enfermedades no deben ser valorados exclusivamente con el prisma del momento en que se realiza la evaluación, es necesario aplicar una visión de oportunidad a largo plazo basada en las fortalezas del sistema sanitario. Hoy en día, tras 50 años de recorrido, podemos asegurar que los programas de cribado neonatal constituyen uno de los avances más significativos que se han producido en salud pública, su práctica generalizada ha significado uno de los grandes logros asistenciales en pediatría y están marcando la organización asistencial de muchas unidades de adultos. De la mano de los avances en genética y genómica, los programas de cribado del recién nacido continuarán expandiéndose para aquellos trastornos en los que una intervención temprana pueda modificar significativamente el curso de la enfermedad.

Palabras clave: Cribado neonatal, Errores innatos del metabolismo, Salud Pública, Prevención.

Correspondencia:
M^a Dolores Bóveda Fontán
Laboratorio de Metabolopatías
Hospital Clínico Universitario. Planta 0
Trav. A Choupana, s/n.
15706 Santiago de Compostela, España
maria.boveda.fontan@sergas.es

ABSTRACT

The metabolic newborn screening as a healthcare model of the precision medicine. Perspective from the Spanish Association for the Study of Congenital Errors of Metabolism (AECOM)

Newborn screening programs for congenital diseases aim to achieve a presymptomatic and early diagnosis of treatable disorders, in order to prevent or significantly reduce morbidity and/or mortality. Many of the conditions included in these programs are inborn errors of metabolism (IEM); however, the detection of endocrine, hematological, immunological, cardiovascular diseases, and congenital hearing loss are also included in many of them. Newborn screening tests are not diagnostic and therefore additional tests are needed to confirm or exclude the suspected diagnosis. The social and professional demand of the hand of the technological advances and new therapeutic options, allow the continuous expansion of neonatal screening; This progress has a clear benefit for patients, since thanks to the early diagnosis and treatment of their disease they can have a better prognosis and a better quality of life. The inclusion criteria of the different diseases should not be evaluated exclusively in function of the moment in which the evaluation is carried out, it is necessary to apply a long-term vision of opportunity based on the strengths of the health system. Today, after 50 years of experience, we can assure that neonatal screening programs constitute one of the most significant advances that have occurred in public health, their widespread practice has been one of the great achievements in pediatric healthcare and are marking the healthcare organization of many adult units. Hand in hand with advances in genetics and genomics, newborn screening programs will continue to expand for those disorders in which early intervention can significantly modify the course of the disease.

Key Words: Newborn screening, Inborn errors of metabolism, Public Health, Prevention.

Cita sugerida: González-Lamuño Leguina D, Bóveda Fontán MD, Bueno Delgado M, Gort Mas L, Unceta Suárez M, Morales Conejo M. El cribado metabólico del recién nacido como modelo asistencial de la medicina de precisión. Perspectiva desde la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM). Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 26 de enero e202101021.

INTRODUCCIÓN Y SITUACIÓN EN ESPAÑA

El cribado neonatal de enfermedades congénitas es un proceso diseñado para la identificación precoz de determinados trastornos con el fin de mejorar de forma significativa su pronóstico, reduciendo la morbilidad y las posibles discapacidades asociadas. Aunque en sus inicios se trataba de un cribado de enfermedades endocrino-metabólicas, en la actualidad este término es inadecuado, ya que a estos programas se han incorporado el despistaje de la fibrosis quística, de algunas hemoglobinopatías y, en algunas comunidades, de algunas formas graves de inmunodeficiencia. La detección precoz de la hipoacusia implica además que también se haya rebasado el contexto de las “pruebas del talón” popularmente acuñado.

En España, en todas las comunidades autónomas, se llevan a cabo programas para el cribado neonatal de metabolopatías, aunque no todos los programas incluyen las mismas enfermedades ni la misma estrategia de obtención de muestras. En 2006, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS), bajo la coordinación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSI), constituyó un grupo de trabajo con representantes de las distintas comunidades autónomas con el objetivo de analizar la situación del cribado neonatal en las diferentes comunidades y realizar propuestas de mejora y optimización. En diciembre de 2013, este Consejo Interterritorial aprobó los objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-Metabólicas del SNS, y estableció planes de optimización. Se establecieron los requisitos necesarios para garantizar la eficacia de las pruebas, el momento de toma de la muestra entre las 24 y las 72 horas de vida -mayoritariamente antes del alta hospitalaria de la madre y el bebé- y se regularon los tiempos de las diferentes etapas del

proceso de cribado, desde el nacimiento hasta el comienzo del tratamiento en los casos positivos diagnosticados⁽¹⁾. En febrero de 2015, desde el MSSI se puso en marcha el Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal (SICN) con la finalidad de recoger y gestionar los datos que permiten la evaluación de los objetivos e indicadores de calidad del Programa de Cribado Neonatal aprobados en 2013, a nivel autonómico y estatal⁽²⁾.

En el momento actual, el acuerdo interterritorial establece la indicación de realizar la prueba de cribado neonatal a través de la muestra de sangre impregnada en papel, para un grupo de 7 enfermedades que constituyen la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS. La orden publicada el 6 de noviembre de 2014 (*Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre*) establece las enfermedades que forman parte del programa poblacional de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo I (GA-I) y anemia falciforme. La deficiencia de biotinidasa está pendiente de incorporación a dicha cartera básica y tres enfermedades más (homocistinuria, enfermedad de jarabe de arce y acidemia isovalérica) forman parte de un programa piloto del SNS. Como se ha comentado, también está implantado el cribado de hipoacusia para la detección de sordera congénita⁽³⁾.

En nuestro país, a pesar de la alta homogeneidad en relación a los protocolos bioquímicos y tecnológicos utilizados, existe una gran variabilidad respecto al número de enfermedades incluidas en los programas de cribado neonatal de las diferentes comunidades autónomas, variando desde paneles de más de 25 enfermedades en algunas comunidades, hasta las 7 de la cartera básica⁽⁴⁾. En Europa también existe gran

variabilidad en relación a las enfermedades incluidas en los programas de cribado neonatal, con programas de máximos como en Italia que incluye 40 enfermedades, y además, garantiza por ley la equidad y el acceso a las pruebas de cribado, diagnóstico y seguimiento en todas las regiones. Esta falta de consenso en diferentes regiones se refleja en un informe del año 2012 publicado por la comisión Europea^(5,6).

PROGRAMAS DE CRIBADO

El propósito de los análisis utilizados en el cribado neonatal es identificar a todos los recién nacidos presuntamente positivos y clasificarlos respecto a la probabilidad de que tengan un trastorno concreto, con un mínimo de resultados falsos positivos y negativos.

Los programas de cribado neonatal no son procedimientos de diagnóstico definitivo, sino que identifican recién nacidos de alto riesgo, a los que se les ofrece un estudio más completo para llegar a un diagnóstico. Los individuos que presenten un resultado positivo requerirán procedimientos diagnósticos posteriores y, para ello, los programas deben coordinarse con unidades clínicas y de laboratorio especializadas en el diagnóstico y el tratamiento de cada una de las enfermedades sometidas a cribado. En general, el objetivo de los programas es establecer el diagnóstico correcto e inicio de tratamiento de la mayoría de los trastornos objeto de cribado en los primeros 10-15 días de vida.

El cribado es, por tanto, un proceso complejo, que antes de ser implantado debe definir claramente la población objetivo, el sistema de comunicación, la prueba de cribado elegida y el sistema de evaluación y seguimiento. Los programas de cribado deben garantizar la atención adecuada en todas las fases, y por tanto, además de los propios centros de cribado, implican a las unidades de diagnóstico y de seguimiento, así como a los centros de extracción de la muestra⁽⁹⁾.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE ENFERMEDADES EN EL PROGRAMA DE CRIBADO EXPANDIDO

El cribado neonatal se propone para aquellas enfermedades en las que, derivado de su detección temprana, se haya demostrado claramente un beneficio en la prevención de discapacidades asociadas a la enfermedad.

Clásicamente los criterios de Wilson & Jungner, avalados por la OMS y publicados en 1968, definían unos criterios para que un trastorno fuese incluido en estos: 1- Que la gravedad de la enfermedad cursase con morbilidad (discapacidad o retraso mental) o mortalidad si no se diagnostica en el período neonatal; 2-Que existiese un tratamiento eficaz; 3- Que la frecuencia de la enfermedad fuese relativamente elevada (al menos 1 de cada 10.000-15.000 recién nacidos); y 4- Que existiese un método analítico de cribado rápido, fiable y de bajo coste⁽¹⁰⁾. Estos criterios eran una garantía para que se cumpla el objetivo principal de estos programas: “*máximo beneficio con el mínimo coste*”.

Aunque la filosofía de estos criterios permanece vigente, tras la incorporación de la tecnología de MS/MS, que permite la cuantificación simultánea de más de 50 metabolitos presentes en la muestra de sangre seca, posibilitando el cribado de más de 40 EIM a través de una única prueba analítica, alguno de los criterios como el de la prevalencia de la enfermedad deben ser reconsiderados. Cuando con una misma prueba pueden detectarse varios trastornos sin aumento del coste y con criterios objetivos de beneficio en salud, el cálculo de la prevalencia debería considerarse como la suma de la prevalencia de cada una de las enfermedades detectadas⁽¹¹⁾. Bajo esta premisa, sería eficiente incluir el cribado para enfermedades tratables con muy baja prevalencia (<1:50.000 RN), si son detectadas en la misma muestra y mediante la misma técnica⁽¹²⁾.

De acuerdo a estas y otras consideraciones basadas en la evidencia científica sobre el efecto en la morbilidad con un tratamiento temprano y las posibilidades de asesoramiento genético familiar, la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Asociación Americana de Genética Médica (*American College of Medical Genetics*, ACMG) emitieron en el año 2005 una recomendación para los EEUU con los trastornos que deberían despistarse en los programas de cribado neonatal. En las recomendaciones iniciales se incluyeron tanto un panel principal con 29 patologías genéticas tratables, como otras 25 patologías susceptibles de ser incluidas en los programas pero en un segundo nivel⁽¹³⁾. En el año 2012, un grupo de expertos publicó lo que podrían ser unas recomendaciones a nivel europeo tras revisar los programas vigentes en los diferentes países de la Unión Europea⁽¹⁴⁾ (tabla 1). Tomado estas recomendaciones como punto de partida, y a pesar de que en ocasiones muchos profesionales sanitarios no están siquiera familiarizados con dichas enfermedades, en muchas regiones avanzadas del mundo ya se están cribando más de 50 condiciones genéticas. Es predecible que en un futuro próximo con la incorporación de nuevas tecnologías, se ampliará aún más el número de trastornos congénitos cribados^(15,16). Señalar también que a pesar de la falta de evidencia respecto al beneficio de incorporar ciertas enfermedades, algunos programas se inician por presiones de las asociaciones de enfermos y profesionales, y sólo el tiempo demuestra su verdadera utilidad (p.ej. fibrosis quística)⁽¹⁷⁾.

NUEVOS CRITERIOS PARA CRIBADO

Con el actual desarrollo tecnológico y el acceso a las fuentes de información, los criterios que deben considerarse para la toma de decisión acerca de qué enfermedades deben

incorporarse a los programas de cribado neonatal, entre otros, serían los siguientes:

- **Política de salud.** Valorar la prioridad del problema de salud que se aborda con el cribado poblacional; es decir, evaluar el impacto del programa de cribado respecto al objetivo estratégico del Plan de Salud. En el contexto de transferencia de las competencias en salud a las diferentes Comunidades Autónomas, esta política puede diferir en unas regiones y otras con las consiguientes diferencias en equidad entre regiones de un mismo estado.
- **Coherencia científica.** Se refiere a la concordancia con las estrategias actuales sobre el control de la enfermedad y con las experiencias llevadas a cabo en otros países. Se aportarían las recomendaciones realizadas por organizaciones internacionales sobre el cribado y por las autoridades sanitarias nacionales⁽¹⁷⁾.
- **Nivel de eficacia y efectividad del cribado.** La información sobre este criterio deriva de los estudios realizados por las agencias de evaluación de tecnologías, que miden el impacto en salud del programa de cribado en cuestión y su aplicación a los datos del territorio donde se implantaría el programa.
- **Relación coste-beneficio del programa.** En este caso se aportará información de revisiones bibliográficas, con las correcciones necesarias para adaptarse a la situación local. La situación local debe contextualizarse y no ser dependiente del endeudamiento de una región con el Gobierno Central.
- **Viabilidad del programa** en el momento actual y dentro del sistema sanitario donde se pretende implantar. Se deben considerar las posibilidades de la organización, el coste añadido y la disponibilidad de los recursos necesarios. La viabilidad ha de juzgarse teniendo presente los

Tabla 1

Enfermedades metabólicas hereditarias incluidas en los programas de cribado neonatal de España (recomendaciones del Ministerio de Sanidad año 2020) e Italia (año 2016), y recomendaciones de los grupos de expertos Europeo (EU network of experts on Newborn Screening, año 2012) y Norteamericano (Recommended Uniform Screening Panel, año 2006)^(13,14,22).

Enfermedad	España	Italia	Enfermedades que deben ser cribadas	Enfermedades que deben ser consideradas	Panel principal	Panel secundario
Acidemia propiónica		X			X	
Acidemia metilmalónica (metilmalonil-CoA mutasa)		X			X	
Acidemia metilmalónica (metabolismo de cobalaminas)		X			X	
Acidemia isovalérica	X(**)	X		X	X	
Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa				X	X	
Deficiencia de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa		X		X	X	
Deficiencia en Holocarboxilasa sintetasa		X		X	X	
Deficiencia de β -cetotilasa		X			X	
Acidúria glutárica tipo I	X	X	X		X	
Deficiencia en la captación celular de la carnitina (CUD)		X			X	
MCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)	X	X	X		X	
VLCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)		X		X	X	
LCHAD (def. 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)	X	X		X	X	
TFP (def. de proteína trifuncional mitocondrial)		X			X	
Aciduria argininosuccinica		X			X	
Citrulinemia tipo I		X			X	
Enfermedad jarabe de arce	X(**)	X	X		X	
Homocistinuria	X(**)	X		X	X	
Fenilcetonuria	X	X	X		X	
Tirosinemia tipo I		X		X	X	
Deficiencia de Biotinidasa	X(*)	X			X	
Galactosemia clásica		X	X		X	
Enfermedad de Pompe****					X	
Mucopolisacaridosis tipo I****					X	
Adrenoleucodistrofia ligada al X					X	
Acidemia metilmalónica con homocistinúria		X		X		X
Acidemia malónica		X				X
Enfermedad	España	Italia	Enfermedades que deben ser cribadas	Enfermedades que deben ser consideradas	Panel principal	Panel secundario
Isobutirilglicinúria						X
2-metilbutirilglicinuria						X
Aciduria 3-metilglutacónica						X
Aciduria 3-metil-3-hidroxi-butírica						X
SCAD (def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta)						X
MADD (def. múltiple de acil-CoA deshidrogenasa)		X		X		X
SCHAD (def. L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta/media)		X				X
Deficiencia de la cetoacil-CoA tiolasa de cadena media						X
Deficiencia de la 2,4-dienoil-CoA reductasa						X
CPT-1 (carnitina palmitoil-transferasa 1)		X				X
CPT-2 (carnitina palmitoil-transferasa 2)		X		X		X
CACT (def. de carnitina/acilcarnitina translocasa)		X		X		X
Argininemia		X				X
Hipermetioninemia		X				X
Citrulinemia tipo II		X				X
Hiperfenilalaninemia benigna		X				X
Defecto de biosíntesis de biopterinas		X				X
Defecto de regeneración de biopterinas		X				X
Tirosinemia tipo II		X		X		X
Tirosinemia tipo III						X
Deficiencia de galactoepimerasa						X
Deficiencia de galactoquinasa						X
Enfermedades de depósito lisosomal****				X		
Hipotiroidismo Congénito	X				X	
Fibrosis quística	X					X
Anemia falciforme	X					X

(*) Pendiente de inclusión; (**) En estudio piloto; (***) Enfermedades de depósito lisosomal.

estándares mínimos de calidad con los que el programa debe gestionarse.

– **Demanda social.** Se valoraría si la población está haciendo una demanda de la prueba de detección.

– **Demanda de los profesionales.** De igual forma, se analizaría la presión que está haciendo el colectivo profesional para la implantación de este programa. Las sociedades científicas multiprofesionales como la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM), probablemente sean más objetivas a la hora de establecer recomendaciones que las sociedades monográficas⁽¹⁷⁾.

– **Desigualdades e inequidades, o falta de calidad** del programa en el caso de que exista una oferta de la prueba de cribado parcelada (p.ej. pruebas realizadas en el ámbito privado) y sin posibilidades de diagnóstico y/o seguimiento clínico adecuados, o existencia de programas avanzados de cribado implantado en Servicios de Salud del mismo país o del mismo continente⁽⁴⁾.

Además, consideramos que estos criterios no deben ser valorados únicamente con el prisma del momento en el que se realiza la evaluación, sino que es necesario aplicar una visión a largo plazo. Los programas de cribado neonatal, al igual que los programas de trasplante de órganos, pueden considerarse una oportunidad en términos de salud que se traduce en beneficios socio-económicos a largo plazo basada en las fortalezas del sistema sanitario⁽¹⁸⁾.

SALUD PUBLICA vs ASISTENCIA SANITARIA

Con la incorporación de las nuevas metodologías y una mayor implicación de los sistemas asistenciales en los programas, los criterios de elección del número de enfermedades y tipo de prueba a realizar deben ser reevaluados

de forma periódica contando con todos los implicados: Salud Pública, Asistencia Sanitaria y Centros de Referencia; las sociedades científicas han de jugar también un importante papel de asesoramiento. Al igual que los programas de cáncer de colon o mama no diferencian la estirpe tumoral, únicamente se centran en la prueba (sangre oculta en heces o lesión mamaria), y es el procedimiento diagnóstico que sigue a un resultado positivo el que determina el tipo de tumor, desde el punto de vista asistencial para el cribado neonatal podría establecerse un criterio similar. Alteraciones en el perfil de aminoácidos o acilcarnitinas sugieren un trastorno del metabolismo intermediario de aminoácidos, grasas, azúcares, etc, o de organelas, lisosomales, peroxisomales, mitocondriales, que obligan a realizar un procedimiento diagnóstico y en muchas ocasiones un tratamiento específico que puede ser muy efectivo.

Tal y como hemos adelantado en apartados anteriores, la introducción de la MS/MS y la consiguiente ampliación de estos programas ha hecho que se incorporen a centros y unidades bioquímicas implicadas en diagnóstico y seguimiento^(4,19), y aunque siguen siendo programas poblacionales de salud pública, el hecho de que la mayoría se ejecuten desde centros de asistencia sanitaria, favorece una mayor flexibilidad en la concepción de enfermedades a cribar. Desde la perspectiva de la asistencia sanitaria la posibilidad de identificar un trastorno tratable es un criterio mayor, especialmente cuando el resultado de no diagnóstico o diagnóstico tardío es la muerte o un grave daño neurológico. Los gastos que se generan por un diagnóstico tardío pueden ser enormes y no siempre están adecuadamente valorados en los sistemas de evaluación del gasto por enfermedad.

Por otro lado, en el profesional sanitario existe la creencia muy arraigada de que diagnosticar precozmente un proceso es “siempre” mejor, porque el tratamiento aplicado sobre un

proceso menos evolucionado tiene mayores posibilidades de éxito. Sin embargo, en cada caso debe demostrarse que, efectivamente, tratar antes de la fase clínica es mejor que hacerlo cuando se manifiesta abiertamente la enfermedad. Los sanitarios deben conocer los factores que contradicen la supuesta “lógica” de los beneficios del tratamiento en fase asintomática.

Como se ha comentado en apartados anteriores, en Estados Unidos el desarrollo de la ley “*Newborn Screening Saves Lives Act*” derivó en la propuesta de un panel uniforme de detección de condiciones prioritarias y secundarias de acuerdo a las evidencias científicas del momento. Poco después de la publicación de esta ley, la detección de las principales enfermedades incluidas en el panel uniforme estaban disponibles para todos los recién nacidos de EEUU. Esta ley permitió la creación de un Comité Asesor sobre los trastornos hereditarios en recién nacidos y niños (*Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborn and Children*, ACHDNC), con autoridad para establecer nuevas recomendaciones sobre posibles enfermedades en sucesivas revisiones a partir de una solicitud fundamentada desde el punto de vista médico, y de acuerdo a la evidencia científica. Tras el primer panel, el comité ha aprobado la inclusión de la enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II (enfermedad de Pompe), las inmunodeficiencias combinadas graves, las inmunodeficiencias de linfocitos T, y la oximetría de pulso para enfermedades críticas cardíacas de carácter congénito⁽²⁰⁾. Aunque el ACHDNC establece unas recomendaciones uniformes acerca de las enfermedades que pueden ser incluidas en los paneles, finalmente cada estado decide qué trastornos se incluyen en los programas de cribado del recién nacido. Esta decisión depende de las características poblacionales, tecnológicas, competencias, carga financiera y entorno político que varían en cada estado. Actualmente, en todos los estados de EEUU se realizan pruebas para las 29 enfermedades recomendadas en el

panel principal, algunos estados han incluido las nuevas recomendaciones, y algunos incluso trastornos aún no recomendados por ACHDNC⁽²¹⁾.

El modelo de cribado más avanzado y equitativo a nivel europeo en el momento actual es el de Italia, que en 2016 aprobó una ley que recoge la detección universal obligatoria de 40 afecciones metabólicas y congénitas⁽²²⁾, acompañado al mismo tiempo de una ley que recoge la forma de implementación⁽²³⁾.

En España, como hemos adelantado en el apartado introductorio, en el año 2006 el Consejo Interterritorial de Sanidad, bajo la coordinación del MSSSI, constituyó un grupo de trabajo formado por representantes de las comunidades autónomas 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. Este grupo elaboró un informe y unas propuestas de actuación. Paralelamente, la Federación Española de Asociaciones de padres de niños afectados por la fenilcetonuria (PKU) y otros trastornos del metabolismo (OTM) decidió promover el debate sobre las notables diferencias en el cribado neonatal que existían, y existen, en las diferentes comunidades autónomas del Estado, en un momento en que algunas regiones europeas habían decidido ampliar sus programas. En este grupo de trabajo participaron, entre otros profesionales, representantes de las Sociedades Científicas implicadas como AECOM, Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo-Asociación Española de Pediatría (SEEIM-AEP), Sociedad Española de Química Clínica y Biología Molecular (SEQC) y Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). Patrocinado por el Real Patronato de Prevención de la Discapacidad, este grupo de trabajo elaboró un documento que fue presentado al MSSSI y publicado en el año 2010. El documento basado en la evidencia científica del momento y titulado *Programas*

de cribado neonatal en España: actualización y propuestas de futuro, recoge los criterios de inclusión de nuevas enfermedades partiendo de la reformulación y actualización de los criterios clásicos avalados por la OMS⁽¹⁷⁾.

AECOM es la sociedad española de referencia en los EIM (www.ae3com.eu), que aglutina a los profesionales con dedicación preferente al diagnóstico, tratamiento e investigación en los Errores Congénitos del Metabolismo. A nivel internacional está reconocida por la Sociedad Europea para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (SSIEM) (www.ssiem.org). AECOM alberga profesionales de diferentes disciplinas biomédicas que comparten el mismo interés de progreso en el conocimiento de los EIM. En AECOM están representados tanto los Centros de Cribado nacional a través del grupo de cribado de AECOM, como los Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR) y otras unidades especializadas en este grupo de enfermedades raras.

DIAGNÓSTICOS Y DESARROLLO TECNOLÓGICO

El método inicial utilizado para el cribado en el recién nacido estaba basado en un sistema de inhibición bacteriana utilizando sangre seca impregnada en papel de filtro que se toma del talón de los recién nacidos. A lo largo de los años, se han desarrollado diferentes técnicas analíticas para el cribado de diferentes enfermedades metabólicas, que comprenden la cromatografía en papel, cromatografía en capa fina, fluorimetría, colorimetría, radioinmunoensayo, etc. Actualmente, la combinación del sistema de ionización con MS/MS es la técnica utilizada para la medida de la concentración de aminoácidos y acilcarnitinas en los programas de cribado neonatal ampliados de todo el mundo.

La cuantificación de metabolitos en fluidos fisiológicos e identificación de un perfil metabólico concreto es, en muchos casos, diagnóstico de una enfermedad metabólica y en otros permite orientar una sospecha. Para valorar los resultados, es importante tener bien establecidos los intervalos control según edad, y conocer edad, alimentación y medicación en el momento de la toma de la muestra al paciente. Los procedimientos diagnósticos basados en la determinación de metabolitos pueden dar resultados falsos negativos si la muestra no se ha tomado en el momento adecuado (descompensación metabólica), por ello es muy importante conocer cuándo y cómo se ha tomado y conservado la muestra. Los resultados deben ser valorados en laboratorios expertos familiarizados en el estudio y diagnóstico de estas enfermedades.

La implementación de los avances tecnológicos para el análisis de metabolitos y proteínas, junto a la secuenciación masiva en el análisis del ADN, han tenido y van a seguir teniendo un gran impacto tanto para el cribado de los recién nacidos asintomáticos, como para el diagnóstico del paciente sintomático. Las diferentes técnicas asociadas a la espectrometría de masas y su potencial para identificar y cuantificar múltiples metabolitos o proteínas en muestras humanas, permiten una lectura del metaboloma o proteoma de un sujeto en situaciones diferentes de ayuda en el diagnóstico temprano de muchas enfermedades^(24,25,26).

Aunque muchos procedimientos aún no se encuentran completamente automatizados, tanto mediante técnicas de MS/MS, como de fluorimetría digital de microfluidos (DMF-F), es posible por ejemplo, la determinación simultánea de múltiples enzimas lisosomales en gota de sangre seca. Una ventaja de MS/MS sobre DMF-F es la capacidad de incluir ensayos de actividades enzimáticas y biomarcadores de segundo nivel (segundos marcadores) para los

que no existen métodos fluorimétricos⁽²⁷⁾. Con estas y otras técnicas, algunos estados americanos han comenzado ya el cribado para la enfermedad de Krabbe, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Fabry, Gaucher, Niemann-Pick y Hurler, a pesar de que estas enfermedades aún no hayan sido recomendadas por la ACHDNC como susceptibles de ser incluidas por la insuficiente evidencia sobre la eficacia derivada de una detección temprana en un programa de cribado neonatal^(28,29). Además de las enfermedades de almacenamiento lisosomal, se han evaluado otras condiciones genéticas para su inclusión en los programas de cribado del recién nacido, como son la deficiencia de guanidinoacetato metiltransferasa, xantomatosis cerebrotendinosa, atresia biliar y la distrofia muscular de Duchenne^(30,31,32,33).

Por otro lado, los métodos para la secuenciación masiva del genoma y del exoma son cada vez más económicos y rápidos en la obtención de resultados y parece inevitable en un futuro no muy lejano su aplicación tanto en el cribado de población asintomática como en el diagnóstico prenatal⁽³⁴⁾. Todavía quedan numerosas cuestiones prácticas y éticas por resolver, especialmente las que se derivan de la necesidad de la aceptación por parte del paciente o de sus padres de un consentimiento informado complejo, y del manejo de numerosos datos genéticos, algunos de ellos de significado incierto⁽³⁵⁾. La identificación de portadores de enfermedades graves y la detección en un recién nacido de mutaciones relacionadas con enfermedad o riesgo de enfermedad de comienzo en la edad adulta, requerirán un buen asesoramiento genético⁽³⁶⁾.

TRANSFERENCIA DE PEDIATRÍA A MEDICINA DEL ADULTO. UNIDADES Y CENTROS DE REFERENCIA (CSUR)

La incorporación de nuevas enfermedades a los programas de cribado tiene una especial

repercusión social y rendimiento político en el momento de su inicio, pero una vez instaurado tiene menos repercusión social que otros problemas sanitarios como pueden ser las listas de espera. A nivel sanitario, el impacto de los programas solo es visible cuando existen resultados positivos o se diagnostica un nuevo caso. Es cierto que de forma paralela se producen reorganizaciones asistenciales ya que los resultados de los programas obligan a un aumento de plantillas en asistencia dedicada a estos pacientes.

Para comprender los efectos del cribado sobre la frecuencia e impacto de una enfermedad hay que conocer la historia natural de la misma, es decir, la evolución que sigue ésta en ausencia de intervención. Cuando el tratamiento aplicado tras la detección precoz de una determinada enfermedad es curativo, y más efectivo que cuando dicho tratamiento se aplica tras la manifestación natural de la enfermedad, se observaría una disminución de la prevalencia y, si es el caso, de la mortalidad por dicha enfermedad. Si, como en el caso de las enfermedades metabólicas hereditarias, el tratamiento es paliativo pero prolonga la vida, se producirá un aumento de la expectativa de vida de los enfermos, con un descenso de la mortalidad y la presencia de estos pacientes en edades adultas. Este aumento de la esperanza de vida con disminución de la letalidad, se traduce en un aumento de la prevalencia de la enfermedad⁽³⁷⁾. Cuando los diagnósticos aparecen a partir de los programas de cribado neonatal, al tratarse de diagnósticos más precoces, la incidencia se desplazará a edades más jóvenes, lo que implica un aumento en la brecha entre la edad de diagnóstico y la de muerte.

En este sentido, gracias al diagnóstico precoz asociado al cribado neonatal, al avance en los tratamientos y al cuidado de los pediatras y de los familiares, cada vez más pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias llegan a la edad adulta, con las consiguientes

necesidades asistenciales. El tratamiento de estas enfermedades es complejo y requiere de la participación de un equipo multidisciplinar especializado, cuya adecuada asistencia se garantiza gracias a los centros y unidades de referencia (CSUR) del SNS. En los CSUR del SNS se están implantando protocolos de transición que siguen las directrices de las sociedades científicas y de grupos de expertos, que recomiendan una transición ordenada y planificada desde la edad pediátrica a la adulta, compartiendo protocolos y estableciendo sesiones multidisciplinarias y consultas comunes en las que se presenten los pacientes a transferir. Todo ello permite que los distintos profesionales sanitarios implicados utilicen la misma sistemática de manejo y garanticen la continuidad asistencial. La puesta en marcha de los CSUR es uno de los mayores avances en el ámbito asistencial de las enfermedades metabólicas hereditarias que ha permitido la creación de redes de expertos, facilitado la aparición de nuevas terapias de reemplazo enzimático, la investigación en terapia génica, el uso de nuevas tecnologías y el creciente interés en mejorar la calidad de vida de los pacientes adultos.

Tras cerca de 50 años de cribado neonatal en España, las personas que fueron diagnosticadas, son atendidas en servicios de pediatría y de adultos y han creado sus propias asociaciones. Son la cara más visible de las enfermedades raras tratables, se han beneficiado de un asesoramiento genético, algunos se han beneficiado de las nuevas técnicas de medicina reproductiva y han podido desarrollar sus proyectos de vida de forma plena. Algunos de estos pacientes suponen una elevada carga sanitaria, pero son el mejor ejemplo de una sociedad avanzada desde el punto de vista sanitario y social. España es líder en enfermedades metabólicas por el desarrollo de las unidades asistenciales de la mano de las unidades de cribado y diagnóstico.

EMPODERAMIENTO, EDUCACION Y TRANSFERENCIA

El principal propósito de los programas de cribado es conseguir una alta cobertura y aceptación por parte de la población. Sin embargo, debemos considerar que para que una persona tome una decisión informada, necesita acceder a una información adecuada, de alta calidad, relevante, fiable y fácil de comprender⁽³⁸⁾. Aunque sea evidente que un cribado tenga un efecto beneficioso, una de sus limitaciones inherentes es que algunas personas pueden beneficiarse y otras pueden verse perjudicadas al participar en el mismo.

En España, la *Ley 41/2002, de 14 de noviembre, reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*⁽³⁹⁾, en el artículo 4 del capítulo II titulado “*El derecho de información sanitaria*”, recoge que “*los pacientes tienen derecho a conocer, con motivo de cualquier actuación en el ámbito de su salud, toda la información disponible sobre la misma...*” y que la información “*...comprende, como mínimo, la finalidad y la naturaleza de cada intervención, sus riesgos y sus consecuencias*” y además “*... será verdadera, se comunicará al paciente de forma comprensible y adecuada a sus necesidades y le ayudará a tomar decisiones de acuerdo con su propia y libre voluntad.*”

De acuerdo a esta Ley, los individuos, si lo desean, deberían ser capaces de participar en la toma de decisiones sobre su salud, seleccionando, de acuerdo a la evidencia científica disponible, las actuaciones sanitarias que aumenten las posibilidades de alcanzar resultados buenos para la salud y minimizando la posibilidad de efectos adversos⁽⁴⁰⁾. En cribado se usa el concepto de “*decisión informada*” porque las personas son invitadas a participar y deciden si lo

hacen o no, aunque no tienen en muchas ocasiones un contacto directo con los profesionales sanitarios para discutir los pros y los contras de su decisión⁽⁴¹⁾.

El cribado neonatal es un caso especial dentro de los cribados, ya que no son los niños los que deciden participar en el cribado, si no que son sus padres, madres o tutores legales los que toman la decisión, y estos necesitan información adecuada para tomar una decisión sopesada sobre la participación de su hijo en el programa. La información que se ofrece debe estar basada en la evidencia científica disponible, con el objeto de que los potenciales usuarios conozcan tanto los beneficios como los riesgos y puedan hacer una elección informada sobre la participación de sus hijos en el programa.

Un punto a considerar es que, dado que el éxito de los programas de cribado depende, entre otros factores, de la elevada participación en el mismo, los propios programas hacen un esfuerzo para animar a la participación. Es por ello que, en la actualidad, la decisión informada, e incluso el consentimiento informado, son aspectos importantes para evaluar la calidad de la asistencia sanitaria, y también la calidad de los programas de cribado.

En todo caso, deben tratar de minimizarse los efectos negativos del cribado, incluyendo los aspectos psicosociales, biológicos y económicos, para que la relación daño-beneficio asociado al programa sea el adecuado. En los programas de cribado las personas que acuden no presentan síntomas de la enfermedad que se criba, y los beneficios sólo se van a producir en la escasa proporción de personas en las que se detecta la enfermedad, aún en fase asintomática. Además, el cribado también puede presentar efectos negativos de stress en las familias asociados tanto al procedimiento de la toma de muestra como al tiempo de espera hasta la obtención de resultado.

ASPECTOS ÉTICOS Y SOCIO SANITARIOS

Puesto que los programas de cribado se dirigen a población “sana” (sin noción de enfermedad), los requisitos éticos que deben cumplir son más estrictos que los exigibles a las pruebas diagnósticas que se aplican cuando la población reclama atención médica secundaria a un problema de salud; esto se debe, principalmente, al hecho de que el uso de cualquier prueba diagnóstica no está exento de riesgos y efectos colaterales, que en el caso del cribado son completamente prevenibles (es suficiente con no realizar el cribado). A los riesgos derivados del uso de pruebas diagnósticas, hay que añadir los secundarios a los tratamientos aplicados cuando el resultado del cribado es un falso positivo⁽⁴²⁾.

Tratándose de enfermedades genéticas, la ampliación de los programas de cribado, como era de esperar, genera controversias. Mientras que los que proponen el cribado señalan su gran éxito para prevenir enfermedades y discapacidad, se señalan también preocupaciones reales que requieren consideración a la hora de implantar dichos programas. En este sentido, algunos de los aspectos críticos a tener en cuenta en el cribado de enfermedades genéticas serían:

- **Obligatoriedad del Cribado.** En España la participación en los programas de cribado es libre y voluntaria, y los padres pueden optar por no realizar las pruebas a su hijo sin tener que hacer ningún tipo de declaración de objeciones por conflictos religiosos o morales. En algunos países, la ley establece que el cribado neonatal es obligatorio para todos los recién nacidos, ya que se priorizan los intereses de los recién nacidos, que no pueden abogar por sí mismos.
- **Derecho a no saber.** El principio básico de las libertades personales está vinculado al

cribado obligatorio ¿Qué pasa si una persona no desea conocer dichos resultados?

– **Confidencialidad.** ¿Quién tiene acceso a esta información?, ¿puede ésta compartirse sin autorización?

– **Discriminación genética.** Al igual que en las pruebas genéticas, la confidencialidad es primordial en los cribados. Puesto que esta información puede ser parte de un documento legal, ¿puede la ley usar la información genética de las personas en contra de ellas mismas?

– **Uso/eliminación de muestras.** Muchos investigadores reconocen el gran potencial de la información que podría obtenerse de los cribados poblacionales. Dichas muestras deberían estar disponibles para investigación “*para el bienestar de todos*”. Sin embargo, muchos consideran que el uso posterior y la distribución de las muestras “*podrían poner en riesgo*” las libertades personales ya que la recolección de muestras es “*casi-obligatoria*”.

NUEVAS TERAPIAS. MEDICINA PERSONALIZADA

Los programas de cribado tienen implicaciones en el desarrollo de la nueva medicina personalizada y de precisión. Son pacientes en general empoderados y responsables de su propia enfermedad, pero que demandan y requieren una atención muy especializada consumiendo grandes recursos de máxima calidad. La industria identifica en estos pacientes oportunidades para incorporar nuevos tratamientos basados en terapias avanzadas. Estos nuevos tratamientos, como la terapia genética, tiene una utilidad limitada cuando se inician tardíamente por lo que tanto la industria como las asociaciones de afectados, presionan para que se incorporen nuevas enfermedades a los programas de cribado.

La redistribución del gasto sanitario y la nueva medicina vienen de la mano, los viejos modelos de financiación están agotados. Los antiguos criterios de eficiencia no parecen razonables cuando se trata de enfermedades tratables, y menos aun cuando pueden suponer una inversión en conocimiento con repercusión a toda la sociedad, más que un gasto en un paciente determinado.

La nueva medicina genética viene de la mano de los programas de cribado neonatal y, gracias a nuestra organización territorial y socio-sanitaria, tenemos la oportunidad de desarrollar programas de referencia que emulen a los de trasplantes de órganos⁽¹⁸⁾. España es un país solidario desde el punto de vista sanitario, con una red nacional de hospitales desarrollada a partir de un modelo de sanidad pública universal, en el que prima la excelencia y que puede incorporar sin un coste añadido significativo los programas de cribado neonatal.

En algunas comunidades, los aspectos asistenciales asociados a los programas de cribado neonatal son un modelo de integración multidisciplinar y multiprofesional. Desde la atención pediátrica de los pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias se ha puesto en valor el trabajo aportado por la bioquímica clínica. A su vez, bioquímicos, genetistas e investigadores básicos comprueban las ventajas de interrelacionar los fenotipos aportados por los clínicos a los hallazgos bioquímicos y genéticos. Desde los CSURes se constata el beneficio del desarrollo de unidades de seguimiento clínico de adultos, adecuándose a las necesidades asistenciales y de cuidados, específica y adaptada a cada enfermo y edad. Otros profesionales como dietistas-nutricionistas y neuropsicólogos se incorporan a la asistencia. El paciente se hace partícipe de su enfermedad y se valoran aspectos como calidad de vida, opciones de

tratamientos con terapias avanzadas (terapia génica), embarazo en personas de alto riesgo clínico y genético.

Por último, la sostenibilidad del sistema ligada a los enormes gastos sanitarios derivados de las nuevas terapias avanzadas, se basan en una confianza mutua entre industria y profesionales. Las oportunidades de financiación y sostenibilidad de un sistema que debe tener en cuenta la nueva genética, vienen de la mano del diagnóstico temprano basado en los cribados neonatales.

Salud Pública debe incorporar estos nuevos criterios y estar abierta a una nueva realidad. Al igual que la incorporación de las nuevas vacunas que debe estar abierta a las demandas de la sociedad, adaptando los sistemas de financiación⁽⁴³⁾. Desde la clínica debemos transmitir la enorme riqueza que suponen estos programas desde el punto de vista médico, al permitir por ejemplo la identificación de pacientes con trastornos metabólicos en los que la administración de ciertos fármacos o anestésicos pudiera comprometer su vida. La confianza que la sociedad y los profesionales depositan en los expertos en enfermedades raras tratables como son los EIM, no puede ser defraudada. Los programas de cribado neonatal son el primer paso de una medicina preventiva y no pueden retrasarse los avances en este sentido. La Sociedad actual va a demandar un debate sobre los programas de cribado y de pruebas genéticas, y los primeros pasos vienen de la mano de los EIM, enfermedades genéticas graves tratables en muchas ocasiones.

DIRECCIONES FUTURAS

Los programas de cribado del recién nacido continuarán expandiéndose para aquellos trastornos en los que una intervención temprana pueda modificar significativamente el curso de la enfermedad. Esta expansión será impulsada tanto por la demanda derivada del desarrollo de

nuevas terapias para un mayor número de EIM, como de los avances tecnológicos y metodológicos de las pruebas⁽⁴⁴⁾.

Con el avance en el desarrollo de la terapia de reemplazo enzimático para los trastornos de almacenamiento lisosomal, desde hace varios años se ha considerado la inclusión de este grupo de enfermedades genéticas-metabólicas en todos los programas de cribado de los recién nacidos. Su inclusión en los programas de cribado es posible gracias a nuestra capacidad de determinar diferentes actividades enzimáticas lisosómicas en muestras de gota de sangre seca, como prueba de primer nivel. Existen muchos programas en todo el mundo, tanto piloto como de detección de rutina regional o nacional, que han demostrado que cumplen criterios adecuados para ser implantados con suficientes garantías⁽⁴⁵⁾.

Aunque los avances derivados de la aplicación de la metodología MS/MS han permitido expandir los paneles de detección de enfermedades metabólicas en el recién nacido⁽⁴⁶⁾, otras metodologías genómicas también se están aplicando en la actualidad. Con el avance de la tecnología de secuenciación de próxima generación (*Next Generation Sequencing*, NGS) la utilización de paneles genéticos dirigidos y la secuenciación completa del exoma, incluso la secuenciación del genoma, se consideran ya pruebas genéticas de primer o segundo nivel aplicables en los programas de cribado neonatal. Sin embargo, los altos costes, tiempos de respuesta prolongados y la detección de variantes de significado clínico incierto son aún limitaciones significativas para su uso universal en los recién nacidos^(47,48,49,50,51).

En contraste con el perfil bioquímico, las pruebas moleculares son independientes del tiempo y, por lo tanto, se pueden realizar antes de las 24 horas de vida. De hecho, las pruebas moleculares pueden realizarse incluso antes del nacimiento, durante la vida fetal, siempre que

sea posible obtener muestras biológicas de forma poco invasiva. Actualmente, se han logrado grandes avances en diagnóstico prenatal no invasivo a través de la obtención de ADN fetal libre en sangre materna para la detección de aneuploidías y variación del número de copias en todo el genoma fetal⁽⁵²⁾. Con los avances pre-visibles en este campo, la posibilidad de disponer de datos de secuencias genéticas confiables, puede abrir las puertas a un potencial cribado molecular durante la vida fetal.

Otro enfoque que potencialmente puede aplicarse a los programas de cribado de los recién nacidos es el de la determinación de perfiles metabolómicos a partir de la detección de grandes cantidades de moléculas pequeñas en fluidos corporales, y que pueden detectar una gran cantidad de EIM^(53,54,55).

Un enfoque integrado del cribado neonatal que combine los datos moleculares derivados de estudios NGS y los datos bioquímicos metabolómicos, pueden arrojar resultados muy robustos. Los perfiles metabólicos pueden proporcionar una lectura funcional que permitan interpretar la penetrancia de mutaciones genéticas identificadas por secuenciación NGS. Por el contrario, las anomalías metabólicas pueden descubrir mutaciones potencialmente patogénicas que no se habrían identificado como tales por los métodos de secuenciación⁽⁵⁶⁾. Aunque tal enfoque aún no ha sido considerado para el cribado del recién nacido, puede ser de utilidad potencial en el futuro según vayamos incorporando los avances tecnológicos.

Por lo tanto, en un futuro próximo, de forma paralela a los avances en la tecnología, se producirá una expansión continua de las condiciones detectadas en los programas de cribado de los recién nacidos. Estos avances se acompañarán de una reducción en el coste, menor tiempo de respuesta y resultados más precisos minimizando resultados falsos positivos y evitando

falsos negativos. Los diferentes programas deberán adaptarse a estas nuevas realidades con los criterios científico-técnicos y socio-sanitarios propios de cada región, pero sin limitar los innegables beneficios en salud que suponen los programas de cribado neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal. Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud. 22-11-2013 (www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ObjetivosCribadoNeonatal.pdf, con acceso 20 abril de 2020).
2. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal. Sistema de Información del Programa Poblacional de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. 20-03-2014. (www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/SistemaInformacionCribadoNeonatal.pdf, con acceso 20 abril de 2020).
3. González-Lamuño D, Couce Pico ML. Cribado neonatal. *Pediatr Integral* 2019; XXIII (3): 169.e1 – 169.e10.
4. Castiñeras DE, Couce ML, Marin JL, González-Lamuño D, Rocha H. [Newborn screening for metabolic disorders in Spain and worldwide]. *An Pediatr (Barc)*. 2019 Aug; 91(2): 128.e1-128.e14.
5. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K, Hoffmann GF, Vitozzi L. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Jul; 35(4):603-11.
6. Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haeghe G, Rigter T, Weinreich SS, Loeber JG, Taruscio D, Vitozzi L, Cornel MC, Hoffmann GF. 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):613-625.

7. Guthrie R, Susi A. A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. *Pediatrics*, 1963. 32: p. 338-343.
8. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: A new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis*. 1990; 13:321-324.
9. Cerdá Mota T. Programas de cribado: Características y condiciones para su puesta en marcha. *Medicine*. 2003;8(118): 6312-6317.
10. Wilson JMG, Junger G. Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva: World Health Organization; 1968.
11. Vanderhilst C, Derk T, Reijngoud D *et al*. Cost-Effectiveness of Neonatal Screening for Medium Chain acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: The Homogeneous Population of the Netherlands. *The Journal of Pediatrics*, 2007. 151(2): p. 115-120.e3.
12. Pandor A, Eastham J, Beverly C *et al*. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technology Assessment*. 2004; 8: 1-121.
13. American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system: executive summary. *Pediatrics*. 2006; 117(5).
14. Cornel M, Rigter T, Weinreich S *et al*. Newborn screening in Europe Expert Opinion document - Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union, E. Commission, Editor. 2012.
15. Almannai M, Marom R, Sutton VR. Newborn screening: A review of history, recent advancements, and future perspectives in the era of next generation sequencing. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 2 8: 694-699.
16. Lewys MH. Newborn screening controversy: Past, present, and future. *JAMA Pediatr*. 2014; 168: 199-200.
17. Marín J, Aldamiz L, Castiñeiras D, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, González-Lamuño D *et al*. Programas de cribado neonatal en España: actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso. Real Patronato sobre discapacidad, Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España. Madrid: Editorial Polibea, (2010).
18. Matesanz R, Domínguez-Gil B, Coll E, de la Rosa G, Marazuela R. Spanish experience as a leading country: what kind of measures were taken? *Transpl Int*. 2011 Apr; 24(4): 333-343.
19. Couce ML, Castiñeiras DE, Moure JD, Cocho JA, Sánchez-Pintos P, García-Villoria J, Quelhas D, Gregersen N, Andresen BS, Ribes A, Fraga JM. Relevance of expanded neonatal screening of medium-chain acyl co-a dehydrogenase deficiency: outcome of a decade in galicia (Spain). *JIMD Rep*. 2011; 1: 131-136.
20. Recommended Uniform Screening Panel. Available at: <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html>. Con acceso el 20 abril de 2020.
21. Screening Programs/National Newborn Screening and Global Resource Center. Available at: <https://genes-r-us.uthscsa.edu/screening>. Con acceso el 20 abril de 2020).
22. Ministerio Della Salute. Italia 19-08-2016. (www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=55762). Con acceso el 20 abril de 2020).
23. Ministerio Della Salute. Italia 13-10-2016. www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=56764. Con acceso el 20 abril de 2020).
24. Psychogios N, Hau DD, Peng J, Guo AC, Mandal R, Bouatra S, Sinelnikov I, Krishnamurthy R, Eisner R, Gautam B, Young N, Xia J, Knox C, Dong E, Huang P, Hollander Z, Pedersen TL, Smith SR, Bamforth F, Greiner R, McManus B, Newman JW, Goodfriend T, Wishart DS.

The human serum metabolome. *PLoS One*. 2011 Feb 16; 6(2): e16957.

25. Nanjappa V, Thomas JK, Marimuthu A, Muthusamy B, Radhakrishnan A, Sharma R, Ahmad Khan A, Balakrishnan L, Sahasrabudhe NA, Kumar S, Jhaveri BN, Sheth KV, Kumar Khatana R, Shaw PG, Srikanth SM, Mathur PP, Shankar S, Nagaraja D, Christopher R, Mathivanan S, Raju R, Sirdeshmukh R, Chatterjee A, Simpson RJ, Harsha HC, Pandey A, Prasad TS. Plasma Proteome Database as a resource for proteomics research: 2014 update. *Nucleic Acids Res*. 2014 Jan; 42(Database issue): D959-965.

26. Kuhara T. Noninvasive human metabolome analysis for differential diagnosis of inborn errors of metabolism. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007 Aug; 855(1): 42-50.

27. Gelb MH, Lukacs Z, Ranieri E, Schielen PCJL. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders: Methodologies for Measurement of Enzymatic Activities in Dried Blood Spots. *Int J Neonatal Screen*. 2019; 5(1):1.

28. Wasserstein MP, Andriola M, Arnold G *et al*. Clinical outcomes of children with abnormal newborn screening results for Krabbe disease in New York State. *Genet Med* 2016; 18(12): 1235–1243.

29. Kemper AR, Brosco J, Comeau AM *et al*. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. *Genet Med* 2017; 19(1): 121–126.

30. Wang KS. Section on surgery, committee on fetus and newborn, childhood liver disease research network. Newborn screening for biliary atresia. *Pediatrics* 2015; 136(6): e1663–9.

31. Bleyle L, Huidekoper HH, Vaz FM *et al*. Update on newborn dried bloodspot testing for cerebrotendinous xanthomatosis: an available high-throughput liquid-chromatography tandem mass spectrometry method. *Mol Genet Metab Rep* 2016; 7:11–15.

32. Gatheridge MA, Kwon JM, Mendell JM *et al*. Identifying non-Duchenne muscular dystrophy-positive and false negative results in prior Duchenne muscular dystrophy newborn screening programs: a review. *JAMA Neurol* 2016; 73(1):111–116.

33. Pasquali M, Schwarz E, Jensen M *et al*. Feasibility of newborn screening for guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency. *J Inher Metab Dis* 2014; 37(2): 231–236.

34. Filges I, Friedman JM. Exome sequencing for gene discovery in lethal fetal disorders—harnessing the value of extreme phenotypes. *Prenat Diagn*. 2015 Oct; 35(10):1005-1009.

35. Ormond KE, Wheeler MT, Hudgins L, Klein TE, Butte AJ, Altman RB, Ashley EA, Greely HT. Challenges in the clinical application of whole-genome sequencing. *Lancet*. 2010 May 15; 375(9727): 1749-1751.

36. Hodgson JM, Metcalfe SA, Aitken M, Donath SM, Gaff CL, Winship IM, Delatycki MB, Skene LL, McClaren BJ, Paul JL, Halliday JL. Improving family Communications after a new genetic diagnosis: a randomised controlled trial of a genetic counselling intervention. *BMC Med Genet*. 2014 Mar 14; 15:33.

37. Morrison, Alan S. Screening in chronic disease. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1992.

38. Coulter A, Ellins J, Swain D, Clarke A, Heron R, Rasul F *et al*. Assessing the quality of information to support people in making decisions about their health and healthcare. Oxford: Picker Institute Europe; 2006. p. 70.

39. 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. Ley 41/2002 de 14 de noviembre. Boletín Oficial del Estado, nº 274, (15 de noviembre de 2002).

40. O'Connor AM, Legare F, Stacey D. Risk communication in practice: the contribution of decision aids. *BMJ*. 2003; 327(7417): 736-740.

41. Jepson RG, Hewison J, Thompson A, Weller D. Patient perspectives on information and choice in cancer screening: A qualitative study in the UK. *Soc Sci Med*. 2007; 65(5): 890-899.
42. Grimes DA, Schulz KF. Uses and abuses of screening tests. *Lancet*. 2002; 359: 881-884.
43. De La Fuente J, Hernandez Aguado JJ, San Martín M, Ramirez Boix P, Cedillo Gómez S, López N. Estimating the epidemiological impact and cost-effectiveness profile of a nonavalent HPV vaccine in Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15(7-8): 1949-1961.
44. El-Hattab AW, Almannai M, Sutton VR. Newborn Screening: History, Current Status, and Future Directions. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Apr; 65(2): 389-405.
45. Schielen PCJI, Kemper EA, Gelb MH. Newborn Screening for Lysosomal Storage Diseases: A Concise Review of the Literature on Screening Methods, Therapeutic Possibilities and Regional Programs. *Int J Neonatal Screen*. 2017; 3(2):6.
46. Ombrone D, Giocaliere E, Forni G *et al*. Expanded newborn screening by mass spectrometry: new tests, future perspectives. *Mass Spectrom Rev* 2016;35(1): 71–84.
47. Bhattacharjee A, Sokolsky T, Wyman SK *et al*. Development of DNA confirmatory and high-risk diagnostic testing for newborns using targeted next-generation DNA sequencing. *Genet Med* 2015; 17(5): 337–347.
48. Poulsen JB, Lescai F, Grove J *et al*. High-quality exome sequencing of whole genome amplified neonatal dried blood spot DNA. *PLoS One* 2016; 11(4): e0153253.
49. Botkin JR, Rothwell E. Whole genome sequencing and newborn screening. *Curr Genet Med Rep* 2016;4(1):1–6;
48. Wu C-C, Tsai C-H, Hung C-C, *et al*. Newborn genetic screening for hearing impairment: a population-based longitudinal study. *Genet Med* 2017; 19(1): 6–12.
50. Wu CC, Tsai CH, Hung CC *et al*. Newborn genetic screening for hearing impairment: a population-based longitudinal study. *Genet Med* 2017; 19(1): 6–12.
51. Narravula A, Garber KB, Askree SH *et al*. Variants of uncertain significance in newborn screening disorders: implications for large-scale genomic sequencing. *Genet Med* 2017; 19(1): 77–82.
52. Kølvrå S, Singh R, Normand EA *et al*. Genome-wide copy number analysis on DNA from fetal cells isolated from the blood of pregnant women. *Prenat Diagn* 2016; 36(12): 1127–1134.
53. Goodacre R, Vaidyanathan S, Dunn WB *et al*. Metabolomics by numbers: acquiring and understanding global metabolite data. *Trends Biotechnol* 2004; 22(5): 245–252.
54. Miller MJ, Kennedy AD, Eckhart AD *et al*. Untargeted metabolomic analysis for the clinical screening of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38(6):1029–1039.
55. Dénes J, Szaboó E, Robinette SL *et al*. Metabonomics of newborn screening dried blood spot samples: a novel approach in the screening and diagnostics of inborn errors of metabolism. *Anal Chem* 2012; 84(22): 10113–10120.
56. Guo L, Milburn MV, Ryals JA *et al*. Plasma metabolomic profiles enhance precision medicine for volunteers of normal health. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(35): E4901–4910.

CRIBADO NEONATAL

RESULTADOS Y EVOLUCIÓN DE LOS PROGRAMAS DE LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 15 de septiembre de 2020

Aceptado: 14 de octubre de 2020

Publicado: 16 de diciembre de 2020

EVALUACIÓN Y PERSPECTIVA DE 20 AÑOS DE CRIBADO NEONATAL EN GALICIA.
RESULTADOS DEL PROGRAMA

Paula Sánchez Pintos (1), José Ángel Cocho de Juan (1), M. Dolores Bóveda Fontán (1), Daisy E. Castiñeiras Ramos (1), Cristóbal Colón Mejeras (1), Agustín Javier Iglesias Rodríguez (1), María José de Castro López (1), José Ramón Alonso Fernández (1), José María Fraga Bermúdez (1) y María Luz Couce Pico (1)

(1) Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Servicio de Neonatología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

El Programa Gallego para la Detección Precoz de Enfermedades Endocrinas y Metabólicas se inició en 1978 y fue pionero en España en el cribado neonatal ampliado con la incorporación de la espectrometría de masas en julio de 2000. Como objetivo primario se criban veintiocho enfermedades, incluyendo las de la cartera básica del Servicio Nacional de Salud excepto la anemia de células falciformes, que está en fase de inclusión.

En sus veinte años de trayectoria se analizaron 404.616 recién nacidos (RN), identificando 547 casos afectados de las enfermedades incluidas, con una incidencia global de 1:739 RN vivos y de 1:1.237 RN de las enfermedades metabólicas congénitas (EMC) cribadas (1:1.580 RN excluyendo la hiperfenilalaninemia benigna-HPA), con una participación media del 99,35%, progresivamente creciente durante el período analizado. Entre las patologías cribadas destacan por su incidencia el hipotiroidismo congénito (1:2.211 RN), la cistinuria (1:4.129 RN) y la HPA (1:5.699 RN), seguida de fenilcetonuria y fibrosis quística (1:10.936 RN).

Se identificaron sesenta y seis casos de falsos positivos (diecisiete de los mismos en relación con patología materna) y cinco falsos negativos, siendo el VPP (valor predictivo positivo) y el VPN (valor predictivo negativo) global del programa del 89,2% y 99,99%, respectivamente, con una sensibilidad de 99,09% y una especificidad del 99,98%. La tasa de mortalidad de los pacientes con EMC diagnosticados fue del 1,52%, presentando once casos sintomatología previa al resultado del cribado (2%). El cociente intelectual de los pacientes con EMC y riesgo de afectación neurológica es normal en más del 95% de los casos.

Palabras clave: Cribado neonatal, Enfermedades metabólicas congénitas, Hipotiroidismo congénito, Fibrosis quística, Sensibilidad, Especificidad.

ABSTRACT

Evaluation and perspective of 20 years of neonatal screening in Galicia. Program results

Galician newborn screening program for early detection of endocrine and metabolic diseases began in 1978 and was a pioneer in expanded newborn screening in Spain with the incorporation of mass spectrometry in July 2000. As a primary objective, 28 diseases are screened, including those recommended SNS except sickle cell anemia which is in the inclusion phase.

In its 20-year history, 404,616 newborns (nb) have been analyzed, identifying 547 cases affected by the diseases included, with a global incidence of 1: 739 newborns and 1: 1.237 of the screened inborn errors of metabolism (IEM) (1:1.580 nb if excluding benign hyperphenylalaninemia-HPA), with an average participation of 99.35%, progressively higher during the analyzed period. Among the pathologies screened, congenital hypothyroidism (1:2.211 nb), cystinuria (1:4.129 nb) and HPA (1:5.699 nb), followed by phenylketonuria and cystic fibrosis (1:10,936 nb) stand out for their incidence.

Sixty-six cases of false positives were identified (seventeen of them in relation to maternal pathology) and five false negatives, being the overall PPV and NPV of the program respectively of 89.2% and 99.99%, with a sensitivity of 99.09% and a specificity of 99.98%. The mortality rate of diagnosed CME patients is 1.52%, with eleven cases presenting symptoms prior to the screening result (2%). The intelligence quotient of IEM patients at risk of neurological involvement is normal in more than 95% of cases.

Key words: Newborn screening, inborn errors of metabolism, Congenital hypothyroidism, Cystic fibrosis, Sensitivity, Specificity.

Correspondencia:

Paula Sánchez Pintos

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas

Servicio de Neonatología

Hospital Clínico Universitario

Travesía da Choupana, s/n

15706 Santiago de Compostela, España

Paula.Sanchez.Pintos@sergas.es

Cita sugerida: Sánchez Pintos P, Cocho de Juan JA, Bóveda Fontán MD, Castiñeiras Ramos DE, Colón Mejeras C, Iglesias Rodríguez AJ, De Castro López MJ, Alonso Fernández JR, Fraga Bermúdez JM, Couce Pico ML. Evaluación y perspectiva de 20 años de cribado neonatal en Galicia. Resultados del programa. Rev Esp Salud Pública. 2020; 94: 16 de diciembre e202012161.

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un grupo tanto genética como fenotípicamente complejo y heterogéneo, que incluye un número creciente de entidades y que actualmente suma más de 1.050 trastornos⁽¹⁾. Se caracterizan por un defecto enzimático o de algún cofactor, transportador o receptor de membrana en una vía metabólica, condicionando un malfuncionamiento de la misma y/o la acumulación de uno o varios metabolitos. En la era genómica se sugiere que la definición de EIM debe incluir cualquier condición en la cual el deterioro de una vía bioquímica sea intrínseco a la fisiopatología de la enfermedad⁽¹⁾.

Las enfermedades metabólicas congénitas (EMC) consideradas de forma individual son enfermedades raras o ultrararas pero, en su conjunto, son patologías frecuentes, habiéndose estimado una prevalencia global de 50,9 por cada 100.000 nacimientos⁽²⁾ constituyendo una causa importante de morbimortalidad.

Los programas de cribado neonatal tienen como objetivo identificar precozmente en dicho período enfermedades metabólicas tratables, idealmente de forma presintomática, a fin de instaurar un tratamiento temprano que mejore el pronóstico y disminuya el riesgo de secuelas. Dicho programa, en su conjunto, es un sistema complejo y organizado que incluye los test bioquímicos de cribado y de confirmación, el diagnóstico, el tratamiento, el seguimiento clínico y la educación del paciente y de su familia, así como el diagnóstico y asesoramiento genético⁽³⁾, debiendo cumplir con estándares de calidad^(4,5).

La incorporación tecnológica a principios de la década de los 90 de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) al cribado neonatal supuso un avance revolucionario de la capacidad diagnóstica⁽⁶⁾ al permitir el análisis

de múltiples metabolitos con una única muestra de sangre impregnada en papel. Esta técnica ha demostrado ser versátil, sensible, específica y con una relación de coste-efectividad favorable, y ha condicionado un impacto significativo en la Salud Pública. Su práctica generalizada, con una cobertura de prácticamente el 100% de los recién nacidos en nuestro país, pese a su carácter voluntario, ha significado uno de los grandes logros asistenciales en Pediatría⁽⁷⁾.

Pese a la extensión progresiva del cribado endocrino-metabólico neonatal a nivel mundial, existen pocas comunicaciones que detallen los resultados de cribado de los distintos programas nacionales en Europa^(8,9,10,11), correspondiéndose la mayoría de comunicaciones a programas de cribado provinciales o regionales^(12,13,14,15,16), ya que uno de los problemas que persiste en el cribado neonatal es la multiplicidad de programas de cribado vigentes en determinados países⁽¹⁷⁾, como ocurre en España⁽¹⁸⁾, siendo además, habitualmente, resultados correspondientes a programas de cribado de instauración más reciente.

El Programa Gallego para la Detección Precoz de Enfermedades Endocrinas y Metabólicas en Período Neonatal se inició en 1978, y fue pionero en España en el cribado neonatal ampliado con la incorporación de la espectrometría de masas en julio de 2000⁽¹⁹⁾. El propósito de este trabajo es detallar los resultados del programa gallego al cumplirse los 20 años de su instauración, actualizando los resultados comunicados en 2010^(15,20).

SUJETOS Y MÉTODOS

Sujetos. La población objetivo del programa son todos los niños nacidos en Galicia, incluyendo aquellos nacidos en la misma aunque la madre no sea residente en nuestra comunidad autónoma.

Método.

Cribado neonatal. El programa gallego criba las entidades recomendadas actualmente en España e incluidas en la cartera básica del Sistema Nacional de Salud, recogidas en la *Orden SSI/2065/2014* en el BOE de 31 de octubre de 2014: el hipotiroidismo congénito (HC); la fenilcetonuria (PKU)/hiperfenilalaninemia (HPA); la deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (MCADD); la deficiencia de 3-hidroxi acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga (LCHAD); la aciduria glutárica tipo I (GA 1); y la fibrosis quística (FQ), con excepción de la anemia de células falciformes, que está a punto de implementarse.

El programa incluye además como objetivo primario el cribado neonatal de las siguientes entidades, hasta completar un total de veintiocho enfermedades: tirosinemia tipo 1 (TYR I); enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD); citrulinemia tipo 1 (CIT); aciduria argininosuccínica (ASA); homocistinuria clásica (HCY); acidemia propiónica (PA); acidemias metilmalónicas; acidemia isovalérica (IVA); deficiencia de biotinidasa; deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (MCC); deficiencia de 3-OH-3-metilglutárica (HMG); hipermetioninemia; deficiencia de β -cetotiolasa (BKT); deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD); deficiencia de proteína trifuncional (TFP); deficiencia primaria de carnitina (CUD); deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT-1); deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 2 (CPT-2); deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD); galactosemia por deficiencia de galactosa-1-P-uridil transferasa (GALT); galactosemia por deficiencia de galactoquinasa (GALK); y cistinuria.

En 1978 se inició el cribado de PKU, HPA, TYR I, GALT, GALK, MSUD, acidemias

metilmalónicas y cistinuria, con la incorporación del hipotiroidismo congénito en 1980, de la deficiencia de biotinidasa en 1987 y la ampliación al resto de enfermedades objetivo primario del programa en julio de 2000, con excepción del cribado de FQ, que se instauró en 2003.

El cribado en Galicia incluye la recogida de una muestra de sangre en papel y una muestra de orina al 2º-3º día de vida, con al menos 24 horas de ingesta láctea desde diciembre de 2002 (con anterioridad a esta fecha la recogida de muestras se realizaba entre el 5º-8º día de vida).

En recién nacidos (RN) pretérmino de edad gestacional inferior a 34 semanas, RN de peso inferior a 2.000 g, RN con patología neonatal grave y gemelos monocigóticos se recoge una segunda muestra a los quince días de vida⁽²¹⁾.

El perfil de acilcarnitinas, aminoácidos y hexosas monofosfato se determina mediante MS/MS (*Applied Biosystems Sciex API 2000*)^(22,23) y la actividad de biotinidasa mediante método colorimétrico⁽²⁴⁾. En las muestras de orina se determina la cistina mediante test de Brand y galactosa por sustancias reductoras y, ante un resultado positivo, permiten la confirmación diagnóstica sobre las muestras iniciales y realizar estudios adicionales mediante la cuantificación de acilcarnitinas, aminoácidos, ácidos orgánicos y acilglicinas en orina mediante MS/MS^(25,26) y cromatografía en capa fina para galactosa⁽²⁷⁾.

El cribado de FQ se realiza mediante determinación de la tripsina inmunorreactiva a través de DELFIA® y, ante resultado superior al punto de corte (mayor de 69 ng/mL), se confirma mediante estudio genético (panel de mutaciones más prevalentes) y test del sudor (considerándose diagnóstico si el cloro en sudor es mayor a 60 mmol/L; incierto si 30-59; normal si menor a 30 mmol/L).

Para el cribado de HC, el algoritmo de actuación ante TSH inicial superior al punto de corte (que oscila entre 7 y 10 mUI/L y se calcula diariamente en función de la recta de calibrado) consiste en solicitar una segunda muestra de sangre en papel y, si en ésta se confirma valor de TSH superior a dicho punto de corte, se remite para consulta urgente en un centro de seguimiento. Si el valor de TSH en la primera muestra es superior a 20 mUI/L ya se remite a consulta urgente⁽²⁸⁾.

Diagnóstico. Los positivos de cribado son remitidos de forma urgente a las Unidades clínicas responsables: ante posible EMC, a la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas del Hospital Clínico de Santiago de Compostela (Unidad de Referencia (C.S.U.R.) del Ministerio de Sanidad) y, ante posible HC o FQ, a las Unidades de Endocrinología o Neumología-Gastroenterología de los centros hospitalarios, respectivamente, para confirmación e inicio rápido de tratamiento.

RESULTADOS

En Galicia, el Programa de Cribado Neonatal está ampliamente consolidado, alcanzando el 99,97% de participación en 2019 con 15.657 muestras analizadas (15.661 nacimientos). Entre julio de 2000 y diciembre de 2019 se analizaron en el Laboratorio de Metabolopatías del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela 404.616 niños y 487.948 muestras). Como se ilustra en la **tabla 1**, la cobertura anual de pacientes cribados aumentó desde el 98% inicial prácticamente el 100% a partir de 2009.

La recomendación actual del Ministerio de Sanidad para el Programa de Cribado Neonatal del SNS⁽²⁹⁾ establece la edad de la toma de muestra del recién nacido entre las 24 y las 72 horas de vida. En el programa gallego, el percentil 50 de las muestras cumple las 72 horas

(tres días) y el percentil 95 está en cinco días. En 2020, ligado a la situación de pandemia por COVID-19, la toma de muestra se realizó, mayoritariamente, antes del alta hospitalaria, lo que redundará en un mejor cumplimiento de este objetivo.

Una etapa clave en el proceso de cribado es el transporte de las muestras desde el punto de extracción al laboratorio. El 50% de las muestras recibidas tardó 3,5 días y el percentil 95 de este intervalo está en diez días. En 2019 se recibieron un 4,04% de muestras no válidas para su análisis (632 muestras), debido principalmente a una mala impregnación de la muestra de sangre.

El tiempo transcurrido entre la recepción de las muestras en el laboratorio y la obtención del resultado varía según la patología a detectar. Sirvan como ejemplo los percentiles 95 de dichos tiempos de varias entidades en las primeras muestras válidas recibidas, referidos a días naturales: 1,4 días en HC y FQ; 3,4 días en galactosemias; 4,4 días en DBT, aminoacidopatías y trastornos de β -oxidación; y 6,4 días en acidemias orgánicas (incluyendo la determinación de ácidos orgánicos urinarios por MS/MS).

El objetivo principal de un Programa de Cribado Neonatal es llegar al diagnóstico confirmatorio e instaurar el tratamiento de los casos detectados lo más rápido posible y, en este sentido, excluyendo los diagnósticos de cistinuria y de FQ, los casos positivos confirmados durante el 2019 tenían, en su mayor parte, menos de diez días de vida a la detección (entre cuatro y dieciséis), excepto un caso de HC en un gran prematuro con patologías asociadas a su prematuridad y un caso de MCADD con primera muestra recibida no válida.

Durante este período se diagnosticaron 547 pacientes con enfermedades del objetivo primario del Programa (**tabla 2**): 183 casos de HC, treinta y siete de FQ y 327 casos de EMC;

Tabla 1
Nº niños y muestras analizadas de cribado en el Programa Gallego de 2000-2019.

Variables	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Nº nacimientos	19.484	19.416	19.397	20.463	20.692	21.164	21.469	21.833	23.271	22.635	22.152	21.670	21.190	19.813	18.743	19.532	19.148	18.485	16.550	15.994	404.101
Nº niños analizados	19.067	19.037	19.070	20.150	20.420	20.982	21.135	22.143	23.016	22.928	22.620	22.096	21.341	19.956	19.980	19.756	19.452	18.625	16.848	15.994	404.616
Nº muestras	21.697	21.841	22.678	24.469	24.291	25.353	25.515	25.679	27.240	26.204	26.719	26.595	25.993	24.157	24.402	24.133	24.653	23.985	21.810	20.534	487.948
% cobertura RN/año	98%	98%	98%	98%	99%	99%	98%	100%	99%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	-

Nº: número; RN: recién nacidos.

Tabla 2
Número de casos e incidencia de las enfermedades objetivo primario del Programa Gallego de cribado neonatal.

Patología	Nº casos	Incidencia (RN vivos)	Patología	Nº casos	Incidencia (RN vivos)
Hipotiroidismo congénito	183	1: 2.211	Deficiencia de biotinidasa	4	1: 101.154
Cistinuria	98	1: 4.129	LCHAD	4	1: 101.154
HPA	71	1: 5.699	Acidemia propiónica	3	1: 134.872
PKU	37	1: 10.936	TYR I	3	1: 134.872
FQ	37	1: 10.936	Citrulinemia	2	1: 202.308
MCADD	22	1: 18.392	Deficiencia primaria de carnitina	2	1: 202.308
Hipermetioninemia	14	1: 28.901	VLCAD	2	1: 202.308
Galactosemia por def. GALT	13	1: 31.124	HMG	2	1: 202.308
MSUD	10	1: 40.462	Aciduria argininosuccínica	2	1: 202.308
MCC	10	1: 40.462	Homocistinuria clásica	1	1: 404.616
Aciduria glutárica tipo 1	7	1: 57.802	Aciduria isovalérica	1	1: 404.616
Galactosemia por def. GALK	6	1: 67.436	CPT-2	1	1: 404.616
Acidemia metilmalónica (MUT, CblA, CblB)	6	1: 67.436	Argininemia	1	1: 404.616
Acidemia metilmalónica con homocistinuria (CblC, CblD)	5	1: 80.923	Total	547	1: 739

CPT-2: deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 2; def: deficiencia; FQ: fibrosis quística; GALK: galactosemia por deficiencia de galactocinasas; GALT: galactosemia por deficiencia de galactosa-1-P-uridil transferasa; HPA: hiperfenilalaninemia benigna; HMG: deficiencia de 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa; MCADD: deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media; MSUD: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce; MCC: deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa; LCHAD: deficiencia de 3-hidroxi acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga; PKU: fenilcetonuria; TYR I: tirosinemia tipo I; VLCAD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga.

98 casos de cistinuria; 108 hiperfenilalaninurias (setenta y una de HPA, treinta y siete de PKU); veintidós de MCADD; catorce de hipermetioninemia; trece de galactosemia por deficiencia de GALT; diez de MSUD; diez de MCC; siete de GA-1; seis de galactosemia por deficiencia de GALK; seis de acidemia metilmalónica (MUT, CblA y CblB); cinco de acidemia metilmalónica con homocistinuria (CblC y CblD); cuatro de LCHAD; cuatro de deficiencia de biotinidasa; tres de TYR I; tres de AP; dos de CIT; dos de VLCAD; dos de HMG; dos de ASA; dos de deficiencia primaria de carnitina; y un caso de las siguientes patologías: HCY, IVA, CPT-2 y ARG.

La incidencia de enfermedades cribadas en nuestro medio es de 1:739 RN vivos y de EMC de 1:1.237 RN (1:1.580 RN si se excluye la HPA). La incidencia de las diferentes patologías se detalla en la [tabla 2](#), destacando en nuestro medio el HC, con una incidencia de 1:2.211 RN, la cistinuria (1:4.129 RN) y la HPA (1:5.699 RN), seguido de PKU y FQ (1:10.936 RN vivos), respectivamente.

La positividad de cribado no confirmada en el estudio neonatal posterior se ha correspondido en diecisiete casos a patología en sus progenitores, habitualmente en formas subclínicas o paucisintomáticas: cuatro casos de posible deficiencia primaria neonatal de carnitina no confirmados en relación con deficiencia primaria materna; cuatro casos de posible MCC, correspondientes a MCC materna; y 9 casos de posible acidemia metilmalónica neonatal, secundarios a deficiencias maternas de vitamina B12.

En casos confirmados de cribado, éste ha permitido, además, dentro del estudio familiar posterior al diagnóstico, la identificación en sus ascendientes de tres casos de hipermetioninemia por déficit de metionina adenosiltransferasa I/III

(MAT I/III), todos asintomáticos, y nueve casos de cistinuria en uno de los dos progenitores y en un caso también en la abuela paterna, cinco de los cuales presentaban antecedentes de litiasis renal no estudiada o no filiada ([tabla 3](#)).

Pese a la precocidad del diagnóstico por cribado, siete casos presentaban ya sintomatología clínica al diagnóstico ([tabla 4](#)): un caso de citrulinemia tipo 1, tres casos de MSUD y tres casos de AP. Si bien dichos pacientes presentaban clínica, el resultado de cribado permitió su diagnóstico y atención más precoz, así como un tratamiento dirigido, conllevando un cambio en su pronóstico evolutivo. En este aspecto, es esencial el envío rápido de la muestra de cribado al Laboratorio de Metabolopatías a fin de garantizar un resultado precoz.

Hasta la fecha, de los 327 casos de ECM detectados por cribado y cuya atención se centralizó en nuestra Unidad, cinco casos fallecieron, cuatro de ellos ya fueron previamente comunicados por nuestro grupo⁽¹⁵⁾, correspondiéndose a tres acidurias orgánicas (formas graves de debut neonatal), fallecidos por cuadros infecciosos a los dos, cuatro y doce meses de vida, respectivamente, y un caso de MCADD asintomático, que falleció en contexto de infección respiratoria aguda por descompensación metabólica. En la segunda década del programa se produjo el fallecimiento de una niña afecta de AP a los ocho meses de vida por shock séptico. La tasa de letalidad por EMC en el período estudiado es del 1,52%.

La totalidad de pacientes afectados de trastornos de β -oxidación y acidurias orgánicas supervivientes, al igual que todos los casos de deficiencia de biotinidasa, MSUD, GA 1, TYR 1 y trastornos del ciclo de la urea, están asintomáticos, con excepción de dos casos de LCHAD con retinopatía pigmentaria y dos casos de CblC con pobre

Tabla 3
Casos de diagnóstico de EMC en los progenitores a raíz del diagnóstico por cribado neonatal de su/sus hijo/s.

Patología familiar identificada tras el cribado		Nº casos	Casos sintomáticos
Sin patología neonatal	Deficiencia de carnitina primaria materna	4	-
	MCC materna	4	-
	Acidemia metilmalónica neonatal en relación con deficiencia de vitamina B12 materna	9	-
Con patología neonatal	Hipermetioninemia por déficit de MAT I/III	3	-
	Cistinuria	9 +1 (abuela)	4 con antecedente de litiasis

Nº: número; MAT I/III: metionina adenosiltransferasa; MCC: deficiencia de 3-metil-crotonil CoA carboxilasa.

Tabla 4
Casos con debut clínico previo al resultado del cribado neonatal.

Caso	Patología	Edad a la detección por cribado (días)	Edad debut clínico (días)
1	Citrulinemia tipo 1	9	2
2	MSUD	5	4
3	MSUD	7	5
4	MSUD	8	4
5	AP	8	2
6	AP	7	3
7	AP	8	3

AP: acidemia propiónica; MSUD: enfermedad de jarabe de arce.

agudeza visual y nistagmo, pese a un buen control metabólico. El cociente intelectual de este grupo de pacientes es normal en el 95,7% de los casos (66/69), al igual que en todos los casos de PKU diagnosticados mediante cribado. Cinco de los pacientes con MSUD presentaron evolutivamente episodios de descompensación metabólica leve-moderada en contexto de cuadros infecciosos, todos con buena respuesta al régimen de emergencia instaurado precozmente, excepto un episodio de descompensación grave en uno de ellos, con edema cerebral e hipertensión endocraneal, que precisó hemofiltración en el contexto de una infección por adenovirus.

Como se detalla en la **tabla 5**, en el período 2000-2019 se confirmaron sesenta y seis falsos positivos, incluyendo en esta cuantificación los casos de posible acidemia metilmalónica debidos a deficiencia materna de vitamina B12 (nueve casos), y los casos de deficiencia primaria materna de carnitina (cuatro casos) y de MCC materna (cuatro casos), referidos previamente. En el mismo período se identificaron cinco casos de falsos negativos (**tabla 6**).

El valor predictivo positivo global del programa fue del 89,2% y el valor predictivo negativo del 99,99%, con una sensibilidad del 99,09% y una especificidad del 99,98%.

Tabla 5
Falsos positivos de cribado en el período 2000-2019.

Patología	Nº casos
Aciduria orgánica	3
Citrulinemia	19
CPT-1	1
Deficiencia de biotinidasa	5
Deficiencia primaria de carnitina	4
MCC	6 (4 en relación con MCC materna no conocida previamente)
Acidemia metilmalónica	9 (9 debidas a deficiencia materna de vitamina B12)
Elevación de C3	1
Elevación persistente de C4	2
Galactosemia	8
HPA	3
MCADD	4
VLCAD	1

C3: propionilcarnitina; C4: butirilcarnitina; CPT-1: deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1; GALT: galactosemia por deficiencia de galactosa-1-P-uridil transferasa; GALK: galactosemia por deficiencia de galactoquinasa; HPA: hiperfenilalaninemia benigna; MCADD: deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media; MCC: deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa; nº: número; VLCAD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga.

Tabla 6
Falsos negativos del Programa de cribado neonatal gallego (años 2000-2019).

Nº casos	Patología	Marcador	Punto de corte en el momento del cribado
1	TYR 1	Tirosina: 162 uM	175 uM
1	GA 1	Glutarilcarnitina 0,13 uM	p99,9: 0,18 uM
1	MADD	C4: 0,17; C5: 0,09; C6: 0,08; C8: 0,07; C10: 0,07	C4: 0,67; C5: 0,81; C6: 0,18; C8: 0,19; C10: 0,31
1	HPA	Fenilalanina 141uM; Fenilalanina/Tirosina 1,6	Fenilalanina 150uM; Fenilalanina/tirosina 2,0
1	Cistinuria	Cistina en test de Brand normal en dos muestras (por ser gemelos monocigóticos)	-

GA 1: aciduria glutárica tipo 1; HPA: hiperfenilalaninemia benigna, MADD: deficiencia múltiple de acil CoA deshidrogenasa; TYR 1: tirosinemia tipo 1.

DISCUSIÓN

El cribado neonatal ha demostrado ser una herramienta eficaz y eficiente^(30,31,32,33,34) para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados por las patologías objeto del mismo, constituyendo un avance clave en Salud Pública, cuya cobertura prácticamente universal en nuestro país, pese su carácter voluntario, ha significado uno de los grandes logros asistenciales pediátricos⁽⁷⁾.

El futuro próximo del cribado neonatal se encuentra actualmente en una encrucijada por el debate sobre la incorporación de nuevas enfermedades a los paneles de cribado^(3,36,37,38,39,40) y la homogeneización de los mismos^(41,42), la posible incorporación de las técnicas ómicas al cribado^(43,44,45), así como el debate ético, legal y social sobre la incorporación de un cribado genético mediante secuenciación masiva del genoma^(46,47,48,49). Este último aspecto desafía el paradigma actual de cribado, al permitir identificar, además de condiciones tratables que representan un daño potencial grave e

inmediato, una mirada de otras entidades, incluyendo condiciones que afectarán o podrían afectar al paciente más adelante en su vida, sean tratables o no⁽⁴⁷⁾. Igualmente, destacar la incertidumbre sobre la interpretación de las variantes genéticas de significado incierto, su elevado coste (pese a la reducción progresiva del mismo) y los tiempos de respuesta largos⁽⁵⁰⁾.

El Programa Gallego de Cribado Neonatal, pionero en la incorporación de la tecnología de espectrometría de masas en tándem al cribado en nuestro país y uno de los primeros en Europa, ha permitido en estas dos décadas la identificación de 547 pacientes afectados de las patologías del panel primario, con una sensibilidad global superior a la objetivada al término de los primeros diez años del Programa (99,09% frente a 97,16%)⁽¹⁵⁾ y la misma especificidad (99,98%).

La prevalencia de enfermedades metabólicas hereditarias del panel primario identificadas por cribado (1:1.237) es superior a las comunicadas en otros programas europeos (en Alemania

[1:2.920]⁽¹⁴⁾, Portugal [1:2.396]⁽⁸⁾, Dinamarca, Groenlandia y las Islas Feroe [1:4.942]⁽¹¹⁾ y a la de otras regiones españolas como Murcia (1:1.884)⁽¹⁶⁾. Esta diferencia, además de la variabilidad genética interpoblacional, puede obedecer a la inclusión de muestras de orina en el cribado que permiten la identificación adicional de patologías como la cistinuria o la galactosemia por deficiencia de GALK no detectadas en sangre.

Nuestra casuística pone de manifiesto que la patología objeto de cribado más frecuente en nuestra comunidad es el hipotiroidismo congénito (1:2.211 RN vivos), seguida de la cistinuria (1:4.129 RN vivos). La incidencia de HC en Galicia (1:2.211 RN) es comparable a otras series europeas^(51,52), aunque superior a la objetivada en Francia⁽⁵³⁾, si bien en dicha comparación debe valorarse que en algunos programas de cribado se realiza la determinación conjunta de T4 y TSH⁽⁵¹⁾.

La incidencia media estimada en Europa de FQ es de 1/2.000-3.000 RN vivos, siendo la incidencia estimada en España de 1/3.500-3.660 RN^(54,55), claramente superior a la observada en nuestro medio (1:10.936 RN vivos), al igual que ocurre con la fenilketonuria, que muestra en nuestro medio una incidencia inferior a países⁽⁵⁶⁾ y regiones de nuestro entorno (en Murcia, 1:14.319)⁽¹⁶⁾, pero superior a la documentada en Portugal (1:12.163)⁽⁸⁾. A diferencia de Portugal⁽⁸⁾, la incidencia de PKU en nuestro medio es superior a la de MCADD.

Uno de los aspectos más relevantes del Programa Gallego de Cribado, la incorporación de la muestra de orina, ha demostrado ser una herramienta eficaz como método diagnóstico de segundo nivel ante resultados en sangre seca potencialmente patológicos, minimizando el número de falsos positivos y ampliando la posibilidad de nuevos diagnósticos⁽⁵⁷⁾. Un ejemplo de ello es la instauración en nuestro programa,

tras el diagnóstico de un caso de falso negativo de GA 1 bajo secretor, con glutarilcarnitina normal y ácido glutárico en sangre menor a 100 mmol/mol de creatinina, de la glutarilcarnitina en orina como marcador diagnóstico de GA 1⁽⁵⁸⁾, habiéndose diagnosticado en este período siete casos, uno de ellos igualmente bajo secretor gracias a esta determinación. La incidencia de GA 1 global (1:57.802 RN vivos) es menor que la documentada previamente con los datos relativos a la primera década del Programa de cribado en Galicia⁽¹⁵⁾. En España, únicamente dos comunidades autónomas además de Galicia (Murcia y Extremadura) tienen instaurado el cribado en orina.

El programa de cribado ha permitido en nuestra comunidad la detección de noventa y ocho casos neonatales de cistinuria y diez casos familiares relacionados dentro del estudio familiar desarrollado, constituyendo la actual la mayor serie de cribado neonatal de cistinuria en Europa. El programa de cribado de cistinuria en nuestra comunidad establece la recogida de una nueva muestra de orina a partir de los ocho meses de vida, para la confirmación diagnóstica en los casos de excreción elevada de cistina en el cribado neonatal, a fin de descartar casos de cistinuria transitoria. La incidencia de cistinuria objetivada (1:4.129 RN) es inferior a la objetivada en zonas mediterráneas como la Comunidad Valenciana (1:1.887 RN)⁽⁵⁹⁾ y superior a la incidencia global mundial estimada, que se cifra en 1:7.000 RN⁽⁶⁰⁾. Todos los pacientes con cistinuria diagnosticada por cribado permanecen asintomáticos, con excepción de un paciente de diecinueve años que ha presentado un episodio de cólico nefrítico en relación con litiasis, en tanto que en la enfermedad natural la mayoría de pacientes cistinúricos desarrollan cálculos en las dos primeras décadas de vida⁽⁶¹⁾.

Los cinco falsos negativos identificados de cribado se correspondieron con: un caso

de tirosinemia tipo 1 identificado por fallo hepático agudo a la edad de un mes; el caso de aciduria glutárica con baja excreción de glutarilcarnitina referido previamente y que debutó con una crisis de encefalopatía aguda a la edad de ocho meses (la determinación retrospectiva de glutarilcarnitina en orina en la muestra de cribado obtuvo un resultado de 18,2 mmol/mol de creatinina [percentil 99,9: 2,48 mmol/mol de creatinina]); un caso de MADD que debutó a la edad de trece días de vida con cardiomiopatía y acidosis metabólica; un caso de HPA diagnosticado a los seis años tras la identificación mediante cribado de su hermana; y un caso de cistinuria diagnosticado tras cribado de su hermano gemelo. En este paciente, el test de Brand en dos muestras de orina por tratarse de gemelos monocigóticos fue normal, objetivándose excreción elevada de cistina por MS/MS.

Como se ha puesto de manifiesto, el cribado neonatal marca una diferencia clave en el pronóstico de estas entidades, prueba del cual es la alta tasa de supervivencia libre de síntomas de nuestros pacientes y la baja tasa de letalidad, que en el caso de EMC (1,52%) es menor que la observada en la primera década del programa (2,9%)⁽¹⁵⁾ y claramente inferior a la documentada en series de pacientes con acidurias orgánicas y trastornos de β -oxidación no diagnosticados por cribado (superior al 30%)^(63,64).

Como puntos clave de mejora en el proceso de cribado del programa en nuestra comunidad, destacar dos: la calidad de la muestra y el transporte al laboratorio. Serán necesarios talleres de formación dirigidos al personal que realiza la toma de muestra en los centros, así como un sistema ágil de transporte de las mismas al laboratorio. De este modo, se podrá reducir el número de muestras recibidas no válidas y la edad del recién nacido a la obtención del resultado y la instauración del tratamiento en aquellos casos confirmados.

Los programas de cribado neonatal constituyen uno de los mayores avances en Salud Pública de la medicina actual, mejorando la calidad de vida y el pronóstico de actualmente casi 400.000 niños en España. El análisis cuidadoso de los resultados de los diferentes programas de cribado proporciona información valiosa para optimizar las estrategias de cribado bioquímico en los próximos años y permite conocer la incidencia real en nuestro medio de las patologías cribadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med*. 2019;21(1):102-106.
2. Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Global Health*. 2018;8(2):021102.
3. La Marca G. Mass spectrometry in clinical chemistry: the case of newborn screening. *J Pharm Biomed Anal*. 2014;101:174-182.
4. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t. N° 2006/07.
5. Queiro Verdes T, Cerdá Mota T, España Fernández S, coordinadoras. Información a padres sobre cribado neonatal de metabolopatías: evaluación de la situación actual y establecimiento de estándares de información basada en la evidencia. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2007. Informes de Evaluación de Tecnoloxías Sanitarias: avalia-t N°. 2007 / 04.
6. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling

with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.*1990;13:321–324.

7. Couce ML. Cincuenta años de cribado neonatal de enfermedades congénitas en España. *An Pediatr (Barc).* 2019;90(4):205-206.

8. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, Osório RV. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33 Suppl 3:S133-138.

9. Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Möslinger D, Konstantopoulou V *et al.* The National Austrian Newborn Screening Program - Eight Years Experience With Mass Spectrometry. Past, Present, and Future Goals. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122(21-22):607-613.

10. Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G *et al.* Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 3):S341-348.

11. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Dunø M *et al.* Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland — Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.*2012;107:281-293.

12. Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007. *J Inherit Metab Dis.*2007;30:439–444.

13. La Marca G, Malvagía S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(Suppl 2):S395-404.

14. Lindner M, Gramer G, Haegge G, Fang-Hoffmann, Schwab KO, Take U *et al.* Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases - Report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:44.

15. Couce ML, Castiñeiras DE, Baña A, Cocho JA, Iglesias AJ, Colon C, Alonso-Fernández JR, Fraga JM. Evaluation and Long-Term Follow-Up of Infants With Inborn Errors of Metabolism Identified in an Expanded Screening Programme. *Mol Genet Metab.*2011;104(4):470-475.

16. Juan-Fita MJ, Egea-Mellado JM, González-Gallego I, Moya-Quiles MR, Fernández-Sánchez A. Expanded Newborn Screening in the Region of Murcia, Spain. Three-years Experience. *Med Clin (Barc).*2012;139 (13):566-571.

17. Martínez-Morillo E, Prieto B, Álvarez Menéndez F. Challenges for Worldwide Harmonization of Newborn Screening Programs. *Clin Chem.*2016;62(5):689-698.

18. Castiñeiras DE, Couce ML, Marin JL, González-Lamuño D, Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. *An Pediatr (Barc).*2019;91(2):128.e1-e14.

19. Alonso-Fernández JR, Colón C. Newborn screening in Spain, with particular reference to Galicia: Echoes of Louis I. Woolf. *Mol Genet Metab.* 2010;101(2-3): 95-98.

20. Actualización del Programa gallego para la detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas en período neonatal. Resultados 2010. Ed: Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade. Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública.

21. Cribado metabólico neonatal ¿cuándo y cómo? Cuidados desde el nacimiento Recomendaciones basadas en pruebas y buenas prácticas. Ministerio de Sanidad y Política Social, 2010. <https://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/cuidadosDesdeNacimiento.pdf>

22. Jensen UG, Brandt NJ, Cristensen E, Skoubye F, Norgrard-Pedersen B, Simonsen H. Neonatal screening for galactosemias by quantitative analysis of hexose monophosphates using tandem mass spectrometry. A retrospective study. *Clin Chem.*2001;47:1364–1372.

23. Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem.* 2003;49:1797–1817.

24. Heard GS, Secor McVoy JR, Wolf B. A screening method for biotinidase deficiency in newborns. *Clin Chem*.1984;30:125–127.
25. Pitt JJ, Eggington M, Kahler SG. Comprehensive screening of urine samples for inborn errors of metabolism by electrospray tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2002;48:1970–1980.
26. Rebolledo M, Cocho JA, Castiñeiras DE, Boveda MD, Fraga JM. Aplicación de la Espectrometría de Masas en Tándem al análisis de aminoácidos, acilcarnitinas, acilglicinas y ácidos orgánicos en muestras de orina en papel. *Quím Clin*. 2006;25:64–74.
27. Alonso-Fernández JR, Bóveda MD, Parrado C, Peña J, Fraga JM. Continuous thin-layer chromatography of sugars of clinical interest in samples of urine impregnated on paper. *J Chromatogr*. 1981;217:357–366.
28. Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Moreno Navarro JC, Rodríguez Arnao MD; en representación del Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Diagnosis and follow-up of patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90(4):250.e1-250.e8
29. Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/docs/ObjetivosCribadoNeonatal.pdf>
30. Valcárcel-Nazco C, Oliva Hernández C, Velasco González V, Cuéllar- Pompa L, Castilla I, Vallejo-Torres L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la fibrosis quística en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2012. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
31. Einöder Moreno M, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica y deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. Santiago de Compostela: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
32. Seoane Mato D, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte II: acidemia metilmalónica, acidemia propionica, tirosinemia tipo I.; Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
33. Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte III: deficiencia primaria de carnitina (CUD), deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCADD), deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD). Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
34. Cantero Muñoz P, Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte IV: Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) y Deficiencia de β -cetotilasa (BKT). Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
35. Kemper AR, Brosco J, Comeau AM, Green NS, Grosse SD, Jones E, Kwon JM, Lam WK, Ojodu J, Prosser LA, Tanksley S. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. *Genet Med*. 2017;19(1):121-126.

36. Bodamer OA, Scott CR, Giugliani R. Pompe Disease Newborn Screening Working Group. Newborn Screening for Pompe Disease. *Pediatrics*. 2017;140(Suppl 1):S4-S13.
37. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterström RH, King J *et al*. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden-a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. *J Clin Immunol*. 2017;37(1):51-60.
38. Saffari A, Kölker S, Hoffmann GF, Weiler M, Ziegler A. Novel challenges in spinal muscular atrophy - How to screen and whom to treat? *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;13(6(1):197-205.
39. Parini R, Broomfield A, Cleary MA, De Meirleir L, Di Rocco M, Fathalla WM. International working group identifies need for newborn screening for mucopolysaccharidosis type I but states that existing hurdles must be overcome. *Acta Paediatr*. 2018;107(12):2059-2065.
40. Burlina AB, Polo G, Salviati L, Duro G, Zizzo C, Dardis A *et al*. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(2):209-219.
41. Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children - Recommended Uniform Screening Panel [consultado 9 April 2020]. Disponible en: <https://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/recommendedpanel/index.html>
42. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K *et al*. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(4):603-611.
43. Coene KLM, Kluijtmans LAJ, van der Heeft E, Engelke UFH, de Boer S, Hoegen B *et al*. Next-generation Metabolic Screening: Targeted and Untargeted Metabolomics for the Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism in Individual Patients. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(3):337-353
44. Mussap M, Zaffanello M, Fanos V. Metabolomics: a challenge for detecting and monitoring inborn errors of metabolism. *Ann Transl Med*. 2018;6(17):338.
45. Ismail IT, Showalter MR, Fiehn O. Inborn errors of metabolism in the era of untargeted metabolomics and lipidomics. *Metabolites*. 2019; 9(10).
46. Botkin JR. Ethical issues in pediatric genetic testing and screening. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(6):700-704.
47. Zacharias RL, Smith ME, King JS. The Legal Dimensions of Genomic Sequencing in Newborn Screening. *Hastings Cent Rep*. 2018;48 (Suppl 2):S39-S41.
48. Lantos JD. Ethical and Psychosocial Issues in Whole Genome Sequencing (WGS) for newborns. *Pediatrics*. 2019;143 (Suppl. 1):S1-S5.
49. Friedman JM, Cornel MC, Goldenberg AJ, Lister KJ, Sénécal K, Vears DF; Global Alliance for Genomics and Health Regulatory and Ethics Working Group Paediatric Task Team. Genomic newborn screening: public health policy considerations and recommendations. *BMC Med Genomics*. 2017;21;10(1):9.
50. Powell CM. What Genomic Sequencing can offer universal newborn screening programmes. *Hastings Cent Rep*. 2018;48 (Suppl2): S18-S19.
51. Verkerk P, van Trotsenburg ASP, Hoorweg-Nijman JJG, Oostdijk W, van Tijn DA, Marlies J, Kempers E, Erica L, van den Akker T, Loeber JG, Bert Elvers LH, Vulsma T. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism: More Than 30 Years of Experience in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014;158,A6564.
52. McGrath N, Hawkes CP, McDonnell CM, Cody D, O'Connell SM, Mayne PD *et al*. Incidence of Congenital Hypothyroidism Over 37 Years in Ireland. *Pediatrics*. 2018;142(4):e20181199.
53. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, Coutant R, Léger J, Paty AC *et al*. Increased incidence of congenital hypothyroidism

- in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol*.2016;26:100e105.
54. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis: report of a joint meeting of WHO/IECFTN/ICF(M)A/ECFS. Geneva, Italy, 19 June 2002: Geneva: World Health Organization; 2004.
55. Asociación Española de Cribado Neonatal. Programas de cribado neonatal en España [Internet]: AECNE; 2008. Disponible en: <http://aecne.es/pdf/datos2008.pdf>
56. Antonozzi I, Dominici R, Andreoli M, Monaco F. Neonatal screening in Italy for congenital hypothyroidism and metabolic disorders: hyperphenylalaninemia, maple syrup urine disease and homocystinuria. *J Endocrinol Invest*. 1980;3(4):357-363.
57. Rebolledo-Fernandez MM, Castiñeiras DE, Bóveda MD, Couce ML, Cocho JA, Fraga JM. Development of electrospray ionization tandem mass spectrometry methods for the study of a high number of urine markers of inborn errors of metabolism. *R Rapid Commun Mass Spectrom*. 2012;26(18):2131-2144.
58. Tortorelli S, Hahn SH, Cowan TM, Brewster TG, Rinaldo P, Matern D. The urinary excretion of glutaryl carnitine is an informative tool in the biochemical diagnosis of glutaric acidemia type I. *Mol Genet Metab*. 2005;84:137-143.
59. Cabello-Tomás ML, García-Gómez AM, Guillén-Domínguez ML. Pilot screening programme for cystinuria in the Valencian community. *Eur J Epidemiol*. 1999;15(7):681-684.
60. Biyani CS, Cartledge JJ. Cystinuria-diagnosis and management. *EAU-EBU Update Series* 2006;4(5):175-183.
61. Eggermann T, Venghaus A, Zerres K. Cystinuria: an in-born cause of urolithiasis. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:19.
62. Hoffmann GF, Von Kries R, Klose D, Lindner M, Schulze A, Muntau AC *et al*. Frequencies of inherited organic acidurias and disorders of mitochondrial fatty acid transport and oxidation in Germany. *Eur J Pediatr*. 2004;163:76-80.
63. Grünert SC, Wendel U, Lindner M, Leichsenring M, Schwab KO, Vockley J *et al*. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:9.

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 26 de junio de 2020
Aceptado: 10 de noviembre de 2020
Publicado: 16 de diciembre de 2020

EL PAPEL DE LA SALUD PÚBLICA COMO CLAVE DEL ÉXITO DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL EN EL PAÍS VASCO

Mercedes Espada Sáenz-Torre (1), Enrique Peiró Callizo (2) e Iñaki Eguileor Gurtubai (3)

(1) Experta en cribado neonatal. Experta asesora de la Ponencia de cribado poblacional de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. Miembro del Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas del Departamento de Salud del Gobierno Vasco, España.

(2) Jefe del Servicio de Coordinación de Programas de Salud Pública y de Seguridad del Paciente. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Miembro del Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas del Departamento de Salud del Gobierno Vasco, España.

(3) Experto en evaluación de la calidad del cribado neonatal. Experto asesor de la Ponencia de cribado poblacional de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, España.

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

RESUMEN

Los Programas de Cribado Neonatal (PCN) han demostrado ampliamente sus beneficios desde que en 1961 el Dr. Guthrie publicó sus trabajos sobre Fenilcetonuria (PKU).

En este trabajo se describe cómo una organización sencilla y eficaz, que incorpora a todos los actores fundamentales bajo la responsabilidad de la Dirección de Salud Pública (DSP), ha conseguido que el PCN del País Vasco cumpla con todos los objetivos exigibles a un cribado poblacional.

La aceptación por la sociedad vasca del PCN permitió superar el 95% de cobertura en su segundo año de funcionamiento. Asimismo, el limitado impacto social negativo del PCN se evidencia por su reducido número de falsos positivos y de muestras incorrectas. Los excelentes tiempos de respuesta permiten que todo recién nacido con resultado positivo disponga de un diagnóstico temprano y de un inicio óptimo del tratamiento.

Hay dos experiencias relevantes que avalan la importancia del ejercicio eficaz de la responsabilidad de la DSP.

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) se incorporó en 1991 al PCN, cumpliendo con todos los criterios técnicos y clínicos. A petición de los expertos, la DSP ordenó en 1993 cesar esta actividad al evidenciar que no aportaba los beneficios esperados.

También se experimentaron los problemas de integrar orgánicamente el PCN en el sistema asistencial. La necesidad de competir por los recursos puso en riesgo las actividades de Salud Pública, incluyendo el PCN, lo que provocó su retorno a la dependencia directa de la DSP.

La disponibilidad de esta estructura, además de facilitar la incorporación de otros cribados, permite afrontar los retos del futuro.

Palabras clave: Cribado Neonatal, Salud Pública, Detección precoz, País Vasco.

ABSTRACT

The role of Public Health as a key to the success of the neonatal screening program in the Basque Country

Neonatal Screening Programs (PCN) have widely demonstrated their benefits since Dr. Guthrie published his developments on Phenylketonuria (PKU) in 1961.

This paper describes how a simple and effective organization, which incorporates all the fundamental actors under the responsibility of the Public Health Directorate (DSP), has managed to ensure that the PCN of the Basque Country meets all the objectives required for a population screening.

The acceptance by Basque society of the PCN allowed it to exceed 95% coverage in its second year of operation. Likewise, the limited negative social impact of PCN is evidenced by its low number of false positives and incorrect samples. Excellent response times allow every newborn with a positive result to have an early diagnosis and optimal initiation of treatment.

There are two relevant experiences that support the importance of the effective exercise of the responsibility of the DSP.

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) was incorporated into the PCN in 1991 meeting all technical and clinical criteria. At the request of the experts, the DSP ordered in 1993 to cease this activity showing that it did not provide the expected benefits.

The problems of organically integrating the PCN into the healthcare system were also experienced. The need to compete for resources put public health activities, including the PCN, at risk and led to their return to direct dependence on the DSP.

The availability of this structure, in addition to facilitating the incorporation of other screenings, allows facing the future challenges.

Key words: Neonatal Screening, Public Health, Early detection, Basque country.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

En 1977 el Consejo Nacional del Real Patronato de Educación y Atención a Deficientes, actualmente Real Patronato sobre Discapacidad, aprobó el *Plan Nacional de Prevención de la subnormalidad*⁽¹⁾ elaborado por el Profesor Mayor Zaragoza. Con este plan se daba continuidad a su actividad investigadora, comenzada en 1968 en la Universidad de Granada. En él se diferenciaban tres áreas de actuación: Metabólico-Genética, Nutricional-Pediátrica y Perinatólogica. Su financiación se establecía a partir de los Presupuestos Generales del Estado.

En cumplimiento del Estatuto de Autonomía de 1979 se constituyó en el País Vasco la Comisión para el desarrollo del Programa de Atención Materno-Infantil⁽²⁾. Esta Comisión permitía canalizar los recursos destinados al desarrollo del Plan Nacional y actuaba bajo la responsabilidad de la Dirección de Asistencia Sanitaria y Salud Pública del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. En este marco organizativo se dotó al Laboratorio de Sanidad de Bizkaia de recursos para realizar el cribado neonatal, y pasó a denominarse Laboratorio Normativo de la comunidad autónoma del País Vasco (CAPV). Así, tras realizar un plan piloto, comenzó en 1982 el actual *Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV*.

Hasta entonces, los Programas de Cribado Neonatal (PCN) existentes en las comunidades autónomas (CCAA) se habían establecido a iniciativa de laboratorios de detección precoz ubicados en hospitales, centros de investigación y universidades. La CAPV fue la primera en ofrecer el PCN como un servicio preventivo integral de Salud Pública bajo la responsabilidad directa de la Administración Sanitaria.

A continuación, se describe cómo el ejercicio efectivo de su responsabilidad que, durante

décadas, ha realizado la Dirección de Salud Pública ha resultado clave para lograr que el PCN del País Vasco cumpla con todos los requisitos exigibles a un programa de estas características.

LA PRIMERA DÉCADA DEL CRIBADO NEONATAL EN EL PAÍS VASCO

El aspecto más destacable del funcionamiento del PCN es que, desde su inicio, ha incorporado en su organización a todos los actores fundamentales para su correcto desarrollo. Como integrantes de un programa de Salud Pública, y siempre bajo responsabilidad directa de la Dirección de Salud Pública, se incorporan todos los profesionales y expertos que participan en el proceso de cribado neonatal, desde que se transmite a la familia del recién nacido la información, para que realmente se obtenga su consentimiento informado, hasta el correcto tratamiento y seguimiento de los casos detectados.

Así, para la toma de decisiones en el PCN, no sólo contribuye la experiencia de los laboratorios sobre la disponibilidad de métodos de detección y/o de los clínicos sobre diagnósticos y tratamientos eficaces. Esta es la clave para conseguir que el PCN de la CAPV obtenga un cumplimiento satisfactorio de la eficacia, efectividad y eficiencia que deben caracterizar a un programa de cribado neonatal.

El esquema organizativo, que ha permanecido inalterable desde sus inicios, se puede describir de forma resumida como:

Unidad Central: En ella se ubica el Laboratorio de Cribado Neonatal, que proporciona el soporte técnico-científico y administrativo del PCN para la CAPV.

Para el cribado de fenilketonuria (PKU) e hipotiroidismo congénito (HC) se establecieron

metodologías específicas y contrastadas, acordes con la mejor tecnología de la época.

Para la detección de PKU se emplearon los métodos contrastados a nivel mundial para el análisis de fenilalanina (Phe). Se inició con el bioensayo conocido como test de Guthrie⁽³⁾, origen de los cribados neonatales y, para los casos en que los recién nacidos habían sido expuestos a antibioterapia, se empleaba el método fluorimétrico manual de McCamman y Robins⁽⁴⁾. Para evitar el uso de dos metodologías que requerían, además de separar las muestras, la participación de personal con diferente cualificación se pasó a realizar el análisis fluorimétrico de forma automatizada para toda la población de recién nacidos.

El uso de este método específico, que presenta un límite de cuantificación inferior y de mayor fiabilidad que los métodos cromatográficos (papel y capa fina) empleados entonces en otros laboratorios españoles, fue fundamental para, posteriormente, poder realizar estos análisis en muestras tomadas a las 48 horas de vida del recién nacido.

Para el HC, los métodos de radioinmunoanálisis (RIA) para determinación de hormona tirotrópica (TSH) eran empleados de forma exclusiva y, en este caso, se empleaba IRMA. Se realizaron experiencias frustradas para la determinación simultánea de TSH y tiroxina (T4) en una misma muestra mediante doble marcaje isotópico, o la determinación de T4 libre sobre sangre desecada en papel de filtro. Para tratar de eliminar la necesidad de tener una instalación autorizada para el manejo de material radiactivo se evaluó, sin éxito, el empleo de técnicas de enzimoimmunoanálisis (EIA).

En 1986 se inició la comercialización de la técnica que, finalmente, ha resultado ser el método no isotópico de mayor impacto en el cribado neonatal: el fluoroimmunoanálisis (FIA) en su

versión a tiempo retardado (DELFA). Se evaluó la posibilidad de incorporarlo al laboratorio, pero las conclusiones de los estudios realizados destacaron la falta de automatización en la ejecución de un método complejo y la escasa fiabilidad de los resultados por su reducida reproducibilidad. Estas importantes carencias, unidas a un coste muy superior a las técnicas de RIA empleadas, impidieron que se incorporara a la sistemática del programa.

En cuanto a la detección de otras enfermedades, se estudiaron los métodos para detección de marcadores de la deficiencia de biotinidasa (DB), fibrosis quística (FQ) y HAC. Se descartó la implantación de la DB por su baja incidencia, la cual impedía disponer de indicadores sobre su efectividad para ser incorporada al PCN de la CAPV. En el caso de la FQ, los métodos de análisis disponibles no ofrecían una calidad mínima para su empleo en cribado.

Respecto de la HAC, para contrastar su eficacia en el uso para cribado se evaluaron y compararon las técnicas analíticas disponibles^(5,6) y se participó en un estudio internacional para verificar la efectividad de la técnica analítica en el programa de cribado⁽⁷⁾. Los resultados obtenidos se presentaron al Grupo Asesor para su posible incorporación al PCN de la CAPV, tal y como se indica más adelante.

Para contrastar la calidad de los resultados, desde la puesta en marcha del laboratorio se participó en programas de evaluación externa de la calidad. En aquellos momentos no había un proveedor nacional y, por ello, se participaba en todos los programas internacionales existentes en Europa y Estados Unidos.

La Secretaría Central de apoyo al PCN es el punto de enlace entre el laboratorio y las Áreas de Base. Su actividad abarca desde la recepción de las muestras, con la verificación de la información que las acompaña, hasta la recepción

de los resultados y la rápida comunicación de los positivos.

En sus inicios, la gestión de la información se realizaba de forma manual. Fue a partir de 1985 cuando comenzó la mecanización del sistema de información de forma centralizada, mediante la transcripción de los datos recibidos en soporte papel. La informatización de los datos demográficos y perinatales procedentes del PCN tuvo un impacto significativo sobre las diferentes políticas de salud pública y asistenciales en la CAPV.

Áreas de Base: Son cuatro centros que constituyen la puerta de entrada al PCN y son los responsables de las relaciones con la población para la captación, información, citas, extracciones y obtención de datos, así como con el sistema asistencial para el diagnóstico, confirmación y seguimiento de los casos detectados.

Se ubican en los centros hospitalarios de referencia, excepto en Álava, donde en sus inicios se situó en las instalaciones de Salud Pública. En cada Área existe un médico coordinador y una Secretaría del Área Base, en relación directa con la Secretaría Central del Programa. El coordinador se encarga de garantizar la calidad de los profesionales dedicados al programa, desde los responsables de la extracción al correcto acceso a los servicios de diagnóstico y tratamiento.

Grupo Asesor: Se trata de una comisión científica compuesta por un coordinador, los responsables de las Áreas Base y el responsable del laboratorio, a la que se incorporaban expertos en diferentes disciplinas asociadas al cribado neonatal. Su actividad fundamental era el seguimiento de todos los aspectos relacionados con la actividad del programa, manteniéndolo acorde con el conocimiento y su evolución científica y técnica.

Para ello, evaluaban la adecuación de los criterios aplicados y sus efectos sobre la eficacia del programa, el seguimiento de detectados, la incorporación de nuevas enfermedades, etc. El Director de Salud Pública realizaba los nombramientos y los informes del Grupo le proporcionaban apoyo en la toma de decisiones sobre el cribado.

La incorporación de una nueva enfermedad se establecía después de realizar un plan piloto que permitía la verificación de los protocolos creados, la formación de los responsables, los requisitos específicos de información y la identificación de las unidades clínicas de referencia para diagnóstico y seguimiento.

Todas sus actividades estaban lideradas desde Salud Pública, en coordinación con la Asistencia Sanitaria. Se realizaron evaluaciones sobre la posible implantación del cribado de algunas enfermedades como la DB, FQ, HAC, etc.

En el año 1991, a iniciativa de los clínicos endocrinólogos, se incorporó la HAC al PCN de la CAPV. En la evaluación anual de seguimiento de los indicadores de implantación de todos los cribados se detectó que la incorporación de la HAC no ofrecía las ventajas esperadas.

Aunque permitía detectar casos de pérdida salina en varones con sintomatología poco llamativa y evitaba los diagnósticos tardíos, frecuentemente se realizaba el diagnóstico clínico antes de recibir los resultados del cribado. Además, el elevado número de falsos positivos provocaba una demanda asistencial injustificada, especialmente en el caso de recién nacidos de bajo peso.

Por ello, a iniciativa de los expertos endocrinólogos se estudiaron los resultados en el Grupo Asesor, el cual elaboró un informe que

concluía con la recomendación de finalizar el cribado. Teniendo en cuenta el informe razonado, la Dirección de Salud Pública emitió en 1993 la orden de suspensión de este tipo de cribado.

Esta decisión de suspender un cribado poblacional resulta infrecuente, si no excepcional, y demostraba que no sólo es necesario disponer de métodos de análisis y cobertura asistencial excelentes y acordes con los conocimientos de cada momento. El mantenimiento de la efectividad de un PCN debe incluir como pilar crítico una buena organización, con un sistema de información que permita su evaluación continuada.

La importancia de la actividad del Grupo Asesor se formalizó en 1991 a través de su participación en el Consejo Asesor de Anomalías Congénitas y Enfermedades Perinatales y, finalmente, adquirió entidad propia al crearse en 2009 el actual Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas del País Vasco.

Respecto de los indicadores de eficacia del PCN del País Vasco se pueden destacar algunos aspectos relacionados con las características de su forma organizativa:

Cobertura. La capacidad de captación de un PCN es, sin duda, el primer elemento en el que se debe hacer hincapié. En 1981 existía en la CAPV un elevado número de centros asistenciales que disponían de maternidad, tanto hospitales públicos de diferentes titularidades (INSALUD, Gobierno Vasco, Diputaciones Forales y algún Ayuntamiento) como multitud de clínicas privadas, algunas con un número reducido de partos.

El reto para la Salud Pública era conseguir que esta oferta de cribado, de participación voluntaria, incluyera a todos los recién nacidos, independientemente de su lugar de nacimiento.

La organización descrita, en la que primaba la calidad y la eficacia al estar centralizada en cuatro únicas áreas, presentaba su punto más débil en el coste social derivado de requerir a la población su desplazamiento a unos centros específicos. Debe tenerse en cuenta que entonces la toma de muestra de sangre en papel de filtro se realizaba entre el 5º y el 8º día de vida y, por lo tanto, requería acudir en los días inmediatamente posteriores al parto.

A pesar de este inconveniente, debe destacarse la excelente aceptación del programa, evidenciada por la respuesta de la población a lo acertado de la estructura propuesta. En el primer año de funcionamiento su cobertura fue superior al 90% y el segundo año se superó el 95% de cobertura. A pesar de que la CAPV fue la última comunidad autónoma en universalizar el *Programa de detección precoz de enfermedades metabólicas*, resultó la primera en alcanzar coberturas superiores al 95%.

Transporte de muestras. Con el fin de garantizar en todo momento la rapidez y seguridad, siempre se ha utilizado mensajería interna para el envío de muestras desde las Áreas de Base a la Unidad Central. Se desechó el correo postal para asegurar tanto los tiempos de transporte como la ausencia de pérdidas o extravíos.

Calidad de las muestras. Disponer de un número reducido de centros de extracción garantiza que el personal que realiza la obtención de las muestras está correctamente entrenado y experimentado. Así, desde su comienzo el número de muestras incorrectamente tomadas en el PCN fue inferior al 0,2% del total, siendo la media de la década del 0,06%. La calidad de esta actividad es fundamental para reducir significativamente el impacto social de solicitar innecesariamente a la familia acudir una segunda vez con el recién nacido para obtener una nueva muestra.

Tiempo de respuesta. El tiempo medio desde la toma de muestra hasta la emisión de los resultados se situaba en los tres días. La mediana de inicio de tratamiento de los casos positivos era de diecisiete días de vida, tras extracción de una segunda muestra y la realización de pruebas de diagnóstico y confirmación.

Información de resultados. A diferencia de otros programas, se decidió no informar de forma sistemática a las familias de los resultados obtenidos en el cribado. Se comunicaba claramente que si no se contactaba en siete días todo había sido normal, y que se les llamaría por teléfono solo si fuese necesario. En todo caso, se informaba de que, lógicamente, siempre podían solicitar los resultados a su Área de Base. Esta forma de funcionamiento, que simplificaba sustancialmente la logística de comunicación al compartir con las familias la decisión de transmitir los resultados, también planteaba dudas sobre su aceptación por parte de la población. Al cabo de tantos años de experiencia puede concluirse que esta característica del programa no ha presentado problemas.

Beneficios añadidos por la existencia del programa de cribado neonatal. Desde finales de los años setenta, la evidencia de una relación favorable entre coste y beneficio hacían que el cribado de PKU e HC fuese una prioridad en la política preventiva de las sociedades desarrolladas. Los efectos positivos de la prevención de una minusvalía fácilmente evitable superaban con creces los costes, tanto en recursos humanos y técnicos como los sociales, exigidos a la población, tanto en desplazamientos a los centros de extracción como la angustia que puede suponer la espera de resultados o bien los falsos positivos.

Una vez implantado el cribado de estas dos enfermedades, pueden señalarse otros aspectos en los que el PCN beneficia a la Salud Pública y, por extensión, a la sociedad vasca.

El sistema de información del cribado neonatal resultó el punto clave para el desarrollo de otras acciones en Salud Pública. La base de datos perinatales que aportaba el PCN, además de útil para el entorno sanitario (programa de vacunaciones, educación sanitaria, evaluación de la calidad asistencial, implantación de la tarjeta individual sanitaria, etc.) fue utilizada por centros e instituciones oficiales al servicio del ciudadano y como sistema de validación rápida y eficaz de la calidad de sus fuentes de información.

La práctica clínica en la atención perinatal se vio mejorada, puesto que el sistema de información del PCN permitía conocer el correcto uso de antibióticos, la realización de cesáreas, etc.

El estudio del efecto negativo de la povidona yodada en los partos y su influencia en los hipotiroidismos transitorios^(8,9) permitió establecer recomendaciones que tuvieron impacto en la mejora de las prácticas en obstetricia y neonatología. Igualmente, el estudio sistemático de los datos disponibles sobre los recién nacidos de muy bajo peso permitió establecer protocolos específicos adecuados a su situación para conseguir un adecuado equilibrio entre el objetivo del programa y la debida atención a la fragilidad de los recién nacidos.

Asimismo, disponer de una estructura capaz de atender a la población general permitía apoyar otras acciones relevantes en el ámbito de la salud pública como estudios de nutrición, prevalencia de bocio endémico, niveles de plumbemia, etc.

Igualmente, la vinculación estrecha entre Salud Pública y el sistema asistencial facilitó la introducción de mejoras en el PCN que, de otra forma, hubiesen sido muy complicados. Este fue el caso cuando, a comienzos de los años 90, se hicieron patentes las evidencias que ponían en duda el requisito de realizar la toma de muestra para detección de PKU después del 5º día de vida del recién nacido, de cara a asegurar

una ingesta que permitiera la detección adecuada de Phe.

La disponibilidad de un método analítico sensible, que permitía la detección fiable de bajos niveles de Phe, permitió la realización en 1992 de una experiencia piloto para toma de muestras a las 72 horas de vida. Los resultados satisfactorios obtenidos ayudaron a la reducción sustancial de la edad de inicio del tratamiento, además de disminuir sensiblemente el coste social del desplazamiento al poder obtenerse la muestra en el propio hospital^(10,11).

La reducción de la edad mínima del recién nacido hasta las 48 horas actuales fue posible gracias al apoyo de la autoridad sanitaria, lo que evitó que el interés de los gestores hospitalarios por las altas precoces interfiriese en el correcto desarrollo del programa.

Precisamente, la identificación del cribado neonatal como una actividad de Salud Pública, de carácter no asistencial, con la Unidad Central de Laboratorio y la Secretaría Administrativa en una ubicación de dependencia jerárquica y funcional directa de la Dirección de Salud Pública, ha sido fundamental para el mantenimiento y desarrollo del PNC en la CAPV.

Para entenderlo es pertinente recordar el periodo entre 1983 y 1991 en que la Unidad Central del PCN estuvo incluida jerárquicamente en el Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Cuando la *Ley 10/1983* creó Osakidetza, como organismo responsable de la provisión de los servicios sanitarios, incorporó los correspondientes a la Salud Pública. En ese momento, cuando no se habían producido las transferencias del INSALUD, la importancia de la Salud Pública en la actividad del organismo era relevante y reconocida con el mismo nivel jerárquico que la asistencial.

Este equilibrio se quebró en 1987 con la transferencia del INSALUD y los lógicos cambios organizativos necesarios para la integración en Osakidetza de sus enormes recursos asistenciales. Por ello, se separó la responsabilidad de la autoridad sanitaria, bajo la Dirección de Salud Pública dentro de la estructura del Gobierno Vasco, respecto a la prestación de los diferentes servicios de Salud Pública, incluido el PCN, que quedaron en Osakidetza como organismo provisor de servicios sanitarios.

En esta organización, la Dirección de Salud Pública tenía la responsabilidad funcional sobre las actividades que, además del PCN, realizaba Osakidetza en el ámbito de Salud Pública (epidemiología, vacunaciones, sanidad alimentaria y ambiental, inspección médica y de farmacia, salud laboral, etc.). Sin embargo, la decisión y gestión de los recursos necesarios (humanos, económicos, organizativos, etc.) recaían sobre la estructura jerárquica de Osakidetza.

En aquellos años, la integración de la Salud Pública en el sistema asistencial era asumida como la forma organizativa más eficiente y así fue adoptada en varias comunidades al recibir la transferencia del INSALUD. Sin embargo, esta mejora de eficiencia resultaba meramente teórica, al quedar neutralizada por los múltiples problemas derivados de exigir a la Dirección de Salud Pública competir con los servicios asistenciales para asegurar la provisión de los recursos necesarios en el cumplimiento de sus responsabilidades. De la evidencia de los problemas existentes, y en avance de la estrategia *Osasuna Zainduz* de reforma del sistema sanitario vasco, en 1992 se decidió la incorporación de los recursos de Salud Pública a la dependencia directa del Departamento de Sanidad.

Las Áreas Base, aunque daban servicio más allá del área de influencia del centro donde

estaban ubicadas, permanecieron lógicamente en los centros hospitalarios. Para asegurar su correcto funcionamiento, la responsabilidad de la gestión de los recursos para su atención quedaba cubierta mediante los contratos programa que se establecían entre el Departamento de Sanidad y Osakidetza.

Así se amortiguan las tensiones en la asignación de recursos, que habitualmente han concluido en detrimento de los destinados a Salud Pública, al confrontarse con una demanda asistencial en crecimiento imparable. Permite también evitar situaciones como las de laboratorios de cribado ubicados en instituciones hospitalarias o centros de investigación donde los recursos y actividades propias del cribado neonatal quedan diluidos con los de diagnóstico, confirmación, proyectos de investigación, etc. La falta de identificación clara de la actividad de cribado en estos entornos afecta a su eficacia. El seguimiento de parámetros novedosos, de interés para la investigación, pero con reducida o nula evidencia clínica, producen confusión e interfieren en la correcta prestación del servicio de cribado a la comunidad.

De esta forma, al finalizar la primera década de funcionamiento del PCN de la CAPV, su organización era recomendada por sociedades científicas y grupos de expertos. Lo que se destacaba era que la propia Administración Sanitaria ofertaba no solo un centro de análisis sino el apoyo completo al PCN, desde los centros de extracción y detección hasta la coordinación de los seguimientos de los casos detectados, incluyendo su sistema de evaluación, tal y como correspondía a un programa de Salud Pública.

La oportunidad de presentar ante el Dr. Guthrie⁽¹²⁾ el papel del cribado neonatal en la estrategia de Salud Pública de la CAPV supuso un reconocimiento inesperado a la labor realizada, al apreciar su interés sobre los beneficios obtenidos por el PCN del País Vasco en estos diez años.

LA DÉCADA DE LA CONSOLIDACIÓN (1992-2001)

Además de consolidar el PCN, las actividades más relevantes de esta segunda década fueron:

Creación del registro de datos de los recién nacidos. La disponibilidad de información procedente del PCN en soporte electrónico constituyó el beneficio adicional más apreciado y relevante. Fue concebido en 1985 con los recursos informáticos de la época, una estructura centralizada que requería el apoyo de expertos informáticos para la explotación de la base de datos. No fue hasta 1995 cuando se dispuso de una aplicación informática que permitía el uso descentralizado, dando autonomía a los usuarios del programa para el control y explotación de la información necesaria para el correcto funcionamiento del PCN.

Al fichero informático se incorporó posteriormente el Registro Informático de Módulos de Seguimiento, propiedad del Departamento de Salud, siendo la Dirección de Salud Pública su responsable para dar cumplimiento de la *Ley 15/1999* de protección de datos de carácter personal. Se ha adecuado al cumplimiento de posteriores legislaciones: *Ley 41/2002*, reguladora de la autonomía del paciente; *Reglamento (UE) 2016/679* relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos; *Ley Orgánica 3/2018*, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales; y resto de normativa vigente en materia de protección de datos.

Manteniendo su estructura básica de información perinatal, con los años se han continuado incorporando las nuevas entidades que se criban y abarcando otros registros (RACAV-EUROCAT de anomalías y el de Hipoacusia).

Acreditación del laboratorio de cribado neonatal.

En 1999 el Laboratorio de cribado neonatal obtuvo la acreditación por la Entidad Nacional de Acreditación ENAC. Así se certificaba el cumplimiento de la *Norma Europea EN 45001*, que marcaba los requisitos de competencia del laboratorio para aplicarla a las determinaciones analíticas empleadas en los cribados de PKU y HC. Posteriormente, se auditó como satisfactoria la adecuación del laboratorio a los nuevos requisitos de la Norma Internacional *ISO 17025*⁽¹³⁾.

En 2005 se produjo el hito más relevante, ya que el laboratorio de cribado obtuvo la acreditación del cumplimiento de la norma *ISO 15189* que marca los requisitos de competencia que deben de tener los laboratorios clínicos. Fue el primer laboratorio del Estado en obtener esta acreditación y significó un gran reto en cuanto a la adaptación de la norma a un sistema de calidad propio de este tipo de organización⁽¹⁴⁾.

La norma contempla en detalle cada una de las etapas clave de los procesos en un laboratorio clínico (preanalítica, analítica y postanalítica), especialmente enfocados al uso final de los resultados de estos laboratorios: la toma de decisiones clínicas y el cuidado del paciente. Estos requisitos técnicos se complementan con la exigencia de que el laboratorio disponga de un sistema de gestión que garantice la consistencia del servicio que presta.

Es importante destacar que, a diferencia de otros laboratorios donde el clínico decide (disponiendo de más información sobre el paciente aparte de la del laboratorio), en los PCN es el propio laboratorio quien toma la decisión correspondiente al identificar un posible positivo sólo en base a los resultados del análisis. Esto supone unos requisitos de aseguramiento de la calidad muy elevados, no sólo sobre la fiabilidad de los resultados analíticos sino también sobre los componentes pre y postanalíticos (desde

la recogida y entrega de especímenes hasta el inicio del tratamiento de casos positivos).

Trabajar con laboratorios acreditados en los PCN supone que las decisiones estarán basadas en resultados fiables y se evitará la repetición injustificada de pruebas y los retrasos en el diagnóstico. Facilitará la labor de Salud Pública, aportando una confianza añadida en la fiabilidad del resultado que tiene en sus manos. El principal beneficiario de la acreditación del laboratorio es el recién nacido, pues la baja calidad de una prueba analítica puede ser una causa de maleficencia en la actividad de cribado neonatal.

Incorporación de la Determinación de Tiroxina Total (T4t). En el año 2000, siguiendo las recomendaciones del Consejo Asesor, y al objeto de incluir en el cribado la detección del hipotiroidismo congénito central (HCC), se incorpora la determinación de tiroxina total (T4t)⁽¹⁵⁾.

Tras 20 años de mantenimiento del esquema, con las obvias mejoras estructurales y técnicas y los relevos de personas, se consolidaba el funcionamiento correcto del PCN. Esto evidencia que el modelo no es dependiente de las personas que lo impulsaron y ratifica la correcta estructura organizativa asignada a la Dirección de Salud Pública.

LA EXPANSIÓN DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL (2002-2020)

En estos años se produjeron importantes cambios, tanto en los contenidos del Programa como en sus aspectos de gestión, y se debe destacar el impacto de la incorporación de la tecnología de espectrometría de masas en tándem MS/MS.

Las ventajas de rapidez, sensibilidad y variedad de moléculas que se pueden estudiar son incuestionables. La introducción de esta

tecnología abrió la posibilidad de inclusión en los PCN de un amplio espectro de trastornos metabólicos, al permitir analizar simultáneamente amplios grupos de compuestos en una muestra.

La gran dificultad es decidir qué trastornos deberían incluirse en el PCN de los más de cincuenta diferentes entre aminoácidos, ácidos orgánicos y oxidación de los ácidos grasos potencialmente identificables.

Definir las enfermedades que entran en el programa requiere estudios rigurosos a largo plazo que permitan definir el valor predictivo y conocer el número de falsos negativos que aportan los marcadores. Asimismo, debe tenerse en cuenta que el espectro de trastornos detectados por cribado difiere de los detectados clínicamente, y no existe seguridad de cuáles de ellos serán sintomáticos. Por otra parte, no se han desarrollado terapias efectivas para todos los trastornos que se detectan, por lo que resulta especialmente necesario solicitar el consentimiento Informado.

En las decisiones para el desarrollo de la política de Salud Pública e introducir una enfermedad en cribado neonatal se puede seguir un modelo extemporáneo o uno basado en la evidencia. Las decisiones tomadas por el Consejo Asesor de cribado neonatal de la CAPV siempre se han basado en la mejor evidencia científica disponible. La disponibilidad de documentos relevantes^(16,17,18,19) sirvió para decidir las nuevas enfermedades a cribar en estos años.

La incorporación de las nuevas enfermedades al cribado neonatal supone un reto para el sistema asistencial, por conllevar una demanda creciente de actividades de diagnóstico, confirmación y tratamiento, lo que hace imprescindible su coordinación con los responsables de Salud Pública. Por ello, disponer de un servicio de coordinación de programas de Salud Pública dentro de Osakidetza se ha manifestado como

fundamental para el correcto desarrollo del PCN de la CAPV⁽²⁰⁾.

En 2006 se establece el *Protocolo para estudio de la función tiroidea en gemelos del mismo sexo*. Se realiza la 1ª extracción a las 48 horas de vida cumplidas, y se determinan todas las pruebas incluidas en el PCN. A los catorce días de vida, independientemente del resultado obtenido en la muestra anterior, se realiza la 2ª extracción para la determinación de TSH.

En 2007 se incorpora la tecnología MS/MS y comienza el cribado de los trastornos de la beta oxidación de los ácidos grasos de cadena media (MCADD). Como consecuencia, se modifica el método de detección de fenilcetonuria (PKU), pasando de fluorimetría a MS/MS.

En 2009 se crea el Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas, presidido por el Director de Salud Pública. Se compone de los cuatro coordinadores de las Área Base, un representante de la Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza, dos representantes del Departamento de Sanidad (Salud Pública y Laboratorio) y representantes de las sociedades científicas de Pediatría y de Ginecología, así como de Obstetricia. Posteriormente, al incluir el cribado de hipoacusia en las responsabilidades de la Dirección de Salud Pública se incorporó el coordinador del programa.

Ese año se introdujo un cambio de especial importancia en la metodología de la toma de la muestra. Desde entonces, se realiza en brazos de la propia madre, mientras el recién nacido está realizando succión, nutritiva o no nutritiva, por las ventajas demostradas en un estudio realizado en el PCN⁽²¹⁾.

En 2010 se inicia el cribado de FQ, basado en la detección de Tripsina inmunoreactiva (TIR), como indicador de hipertripsinogenemia permanente y la detección de dos mutaciones del gen

CFTR. Para confirmar el diagnóstico, se aplica el test del sudor. Por sus características, exige el consentimiento informado de la familia, en cumplimiento de la *Ley 14/2007 de Investigación Biomédica*. La inclusión de la FQ en el PCN fue evaluada e informada favorablemente por el Comité Ético de Investigación Clínica del País Vasco, y se incluye el consejo genético familiar en el caso de identificación de personas sanas portadoras de la enfermedad^(22,23,24).

En 2011 se incluye el cribado de la enfermedad de células falciformes (ECF) en base a los estudios piloto realizados^(25,26) y a la evidencia científica disponible⁽²⁷⁾. Incluye también el consejo genético familiar en el caso de identificación de personas sanas portadoras de la enfermedad.

Todos los documentos relativos al programa (Memorias anuales, Protocolos de Cribado, edición multilingüe de trípticos informativos y hojas de consentimiento informado) están disponibles en www.euskadi.eus/prueba-del-talon/.

En estos años, la introducción de nuevas enfermedades en el PCN exigió la actualización de los criterios de control internos de calidad y los de evaluación externa del conjunto de laboratorios de cribado^(28,29). Asimismo, se produjo la evolución lógica del sistema de comunicación entre Áreas Base, laboratorio y pacientes, adoptando un modelo mixto de teléfono y correo electrónico más ágil y que aporta mayor seguridad en los registros de comunicaciones.

En 2012 se realiza el rediseño del programa de cribado neonatal de la hipoacusia, que inició su funcionamiento de forma independiente en 2003. Se sustituye el cribado mediante otoemisiones acústicas OEA por los Potenciales Evocados Auditivos automatizados (PEAa), que es la prueba de referencia internacional al explorar toda la vía auditiva del recién nacido. Tanto el programa como su sistema

de información general pasan a depender de la Dirección de Salud Pública.

En este año también se realiza un cambio relevante sobre la gestión de las muestras residuales. La Dirección de Salud Pública establece un acuerdo para la cesión y almacenamiento de las muestras residuales con el Biobanco Vasco para la investigación O+Ehun. En esta cesión de muestras se preserva la confidencialidad de los datos, de acuerdo con las regulaciones éticas y legales vigentes. Los familiares pueden expresar su negativa al almacenamiento y solicitar su destrucción una vez efectuadas las pruebas⁽³⁰⁾.

En este año, basándose en la evidencia existente, el Consejo Asesor de Cribado Neonatal^(31,32,33) aprueba la inclusión en el PCN de la CAPV de cinco enfermedades: acidemia glutárica tipo I, deficiencia de acil coenzima deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), jarabe de arce, acidemia isovalérica y homocitinuria neonatal.

En 2013, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) reconoce la eficacia del PCN de la CAPV como Buena Práctica en el Sistema Nacional de Salud (SNS) dentro de su Estrategia de Enfermedades Raras. Supone que la experiencia del cribado neonatal realizada en el País Vasco responde a las líneas estratégicas del SNS, está basada en el conocimiento científico disponible, ha demostrado ser efectiva, puede ser transferible y representa un elemento innovador para el sistema sanitario.

Durante los años 2012 y 2013 se participa en evaluaciones conjuntas con las Agencias de Evaluación de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones Sanitarias sobre Coste/Efectividad de algunos trastornos detectados por MS/MS: acidemia propiónica/metil malónica y tirosinemia tipo 1,

no encontrándose evidencias suficientes para su incorporación a la cartera común básica de servicios del SNS^(34,35).

Asimismo, en 2014 se participa en un estudio sobre la acidemia glutárica tipo 1 implantada en el Programa de Cribado de la CAPV desde 2012⁽³⁶⁾.

La *Orden SSI/2065/2014* estableció las enfermedades que como PCN forman parte de la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS: HC, PKU, FQ, deficiencia de acilcoenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxi-acilcoenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo I (GA-I) y anemia de células falciformes.

Asimismo, incluyó la necesidad de establecer un sistema de información y el uso de protocolos consensuados en el marco del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS). Para completar lo anterior, se publicaron los Objetivos y Requisitos de Calidad del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del SNS⁽³⁷⁾. Con ello, se dispone de las referencias que permiten la evaluación de los programas poblacionales y abordar los PCN de manera homogénea y de acuerdo a criterios de calidad.

Respecto de la utilidad de disponer de objetivos y requisitos que debe cumplir un PCN, basta pensar en la referencia imprecisa a “*lo más rápido posible*” para tener el diagnóstico confirmatorio e instaurar el tratamiento de los casos detectados y así evitar o minimizar los daños en el recién nacido, antes de que se manifiesten los síntomas de la enfermedad. Por ello, resulta una referencia muy útil que para la mayoría de las enfermedades que se van a someter a cribado se indique la necesidad de instaurar el tratamiento inicial antes de los quince días de

vida del recién nacido y que su evaluación se realice anualmente⁽³⁸⁾.

Los resultados de los datos aportados al sistema de información ponen de manifiesto la existencia de diferencias en la implantación y desarrollo entre las diferentes CCAA. El programa en el País Vasco obtiene unos indicadores óptimos/aceptables en todas las etapas, como se puede ver en el último informe elaborado por el grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS⁽³⁹⁾.

La realización de los análisis necesarios para el cribado de las siete enfermedades de la cartera común básica de Servicios del SNS resulta un reto para las CCAA con un número reducido de recién nacidos. Para solventar este problema, la forma más eficiente es la colaboración entre CCAA para compartir recursos.

En 2016 se firmó un convenio con las Direcciones de Salud Pública de las comunidades autónomas de Navarra y Cantabria para la realización de las determinaciones correspondientes a sus programas de cribado neonatal en el Laboratorio de la CAPV.

En 2019, el Consejo Asesor de Cribado Neonatal aprobó la inclusión de la DB en el PCN de la CAPV. El DB, aunque no está incluido en la cartera común, reúne todos los requisitos reglamentariamente establecidos para formar parte del programa de cribado neonatal de la cartera común de servicios del SNS^(40,41). Se considera coste-efectivo, pues genera una mejora en la calidad de vida de la población y un ahorro de costes cuando se tienen en cuenta los beneficios de la detección precoz de la enfermedad a largo plazo. En la actualidad, su inclusión ha sido aprobada por la Comisión de Salud Pública y por la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación.

Como conclusión, en estos más de treinta y siete años hasta 2019 el Programa de Cribado Neonatal de la CAPV ha dado cobertura a un total de 728.151 recién nacidos.

Se han detectado 330 casos positivos: 49 casos de hiperfenilalaninemia, 197 de HC, 12 de MCADD, 24 casos de FQ, 41 casos de anemia falciforme, 1 de acidemia glutárica, 2 casos de homocistinuria, 3 casos de acidemia isovalérica y 1 caso de DB.

Asimismo, se han detectado 1.082 casos de portadores de alguna enfermedad que han requerido consejo genético familiar: 89 portadores de FQ, 993 portadores de anemia falciforme y 2 casos de MCAD.

EL FUTURO

La aplicación de la espectrometría de masas en tándem y el estudio genético de las enfermedades incluidas han abierto aspectos desconocidos en los PCN. No sólo por la precisión de los resultados analíticos y las posibilidades de aumentar el número de patologías a cribar, sino también porque han hecho mucho más complejos los enfoques de verificación de los aspectos éticos del cribado neonatal. Ya están presentes los debates para tratar de responder a las dudas generadas y el futuro estará condicionado por cómo se abordarán las nuevas preguntas a las que seamos capaces de dar respuestas suficientes y adecuadas.

Los criterios de Wilson y Jungner⁽⁴²⁾ para decidir las enfermedades a cribar, tendentes a evitar la muerte y las discapacidades, se han visto ampliados^(43,44,45). Actualmente puede resultar aceptable pretender una mejoría, aunque no haya curación, intentar beneficios más allá del propio paciente (por ejemplo, para los padres y la familia) o que esos beneficios se produzcan a una edad posterior a la de recién nacido.

Los nuevos procedimientos analíticos (masas en tándem MS/MS, medicina genómica, sistemas automatizados de alto rendimiento para estudios sobre grandes poblaciones, etc.) permiten acceder a un número muy elevado de procesos, cuya entidad y significación clínica sólo se conoce, frecuentemente, de manera parcial. Esta inmersión en un campo de límites imprecisos, con implicaciones científicas, sociológicas, éticas, legales y económicas, de difícil enfoque, constituye un enorme desafío para la asistencia sanitaria⁽⁴⁶⁾.

El debate ético confronta la presión de la disponibilidad de técnicas y tratamientos, y exige mantener la racionalización del proceso de cribado. Existen conflictos de interés obvios, no solo económicos sino de desarrollo investigador, prestigio científico, etc. que, aún siendo legítimos, deben ser abordados correctamente. Es importante evitar que estos intereses perturben la fragilidad con la que se sostienen las denominadas enfermedades raras. El desarrollo de tratamientos para ellas puede entrar fácilmente en la categoría de medicamentos huérfanos, a los que la industria farmacéutica puede prestar una atención limitada por el reducido número de beneficiarios.

La disponibilidad de una organización que, bajo la responsabilidad de la Dirección de Salud Pública, aúne conocimiento y experiencia, manteniendo su eficacia a lo largo de los años, junto con un sistema de información sólido, constituyen las fortalezas que permiten afrontar los retos a los que debe enfrentarse el PCN para el beneficio en la salud de la población.

BIBLIOGRAFIA

1. Memoria del Real Patronato (1976-2001). Apoyo e intercambio en el área de las alteraciones metabólicas. Centro Español de documentación sobre Discapacidad. Depósito Legal: M.40.558-2001, p 70-74

2. Rodríguez Alarcón J. Recuerdo de la puesta en marcha del programa. Diez años de detección precoz neonatal de enfermedades metabólicas. 1993. Servicio de publicaciones del Gobierno Vasco.
3. Guthrie R. Blood screening for phenylketonuria. *JAMA*. 1961;178(8):863–863.
4. McCaman MW, Robins E. Fluorometric method for the determination of phenylalanine in serum. *J. Lab. Clin. Med.* 59:885, 1962.
5. Comunicación “Comparison of a new time resolved fluorescence immunoassay and RIA for Neonatal 17 hydroxyprogesterone”. Marzana I, Eguileor I. 8th International Congress of Neonatal Screening. Sidney, Noviembre 1991.
6. Comunicación “Evaluation of a time resolved fluorescence immunoassay for Neonatal 17 hydroxyprogesterone”. Marzana I, Eguileor I. “8th International Congress of Neonatal Screening”. Sidney, Noviembre 1991.
7. Congenital adrenal hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency: Newborn Screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder Pang S, Clark A, Camargo E, Giugliani R, Dean H, Winter J, et al (1993). *Screening*, 2, 105-139.
8. Arena J, Eguileor I, Emparanza JI. Repercusión sobre la función tiroidea del recién nacido a término de la aplicación povidona iodada en el muñón umbilical. (1985). *Anales de Pediatría* 23 (8), 562-568.
9. Arena J, Emparanza JI, San Millán MJ, Garrido A, Eguileor I. Sobrecarga iodada al recién nacido por utilizar PVP- iodada para la preparación perineal materna en el parto vaginal (1989). *Anales de Pediatría* 30 (1), 23-26.
10. Comunicación “Phenylketonuria screening: Effect of early newborn discharge”. Espada M. Marzana I, Rodríguez Alarcón, J. Arena J. 4th Meeting International of the International Society for Neonatal Screening. Estocolmo, Junio 1999.
11. Comunicación “Sampling at 48 h for Hypothyroidism screening in slightly preterm population and/or newborn under <2500 g weight” Espada M., Arena J., Rodríguez Alarcón J., Saitua G., Martínez Ayúcar M., Zuazagoitia J. 4th European Meeting of the International Society for neonatal screening. Paris, Septiembre 2005.
12. Comunicación “Neonatal screening role in the public health strategies. Ten years of experience in the Basque Country” Eguileor I. 9th International Congress of Neonatal Screening. Lille, Septiembre 1993.
13. Comunicación “Acreditación del Programa de Cribado Neonatal en la CAPV” Espada M, Marzana I. XX Congreso de la Sociedad Española de Química Clínica. Química Clínica 2000; 19(2) P.136.
14. Comunicación “Desde la UNE-ISO 17025 hasta la UNE-EN ISO 15189” Espada M., Marcos E., Valle A. XXV Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Bilbao, Octubre 2006. *Química Clínica* 2006; 25(4):215-380.
15. Comunicación Evaluación de un método para la determinación de Tiroxina (T4) total en sangre desecada en papel de filtro. Espada M, Valle A, Marcos E, Aniel Quiroga A. XXI Congreso de la Sociedad Española de Química Clínica. *Química Clínica* 2001; 20(5) p:326.
16. Pandor A, Eastham J, Beverlyc, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2004;8(12).
17. Ramos Goñi JM, Serrano Aguilar PG, Espada Sáenz-Torre M, Posada de la Paz M. Coste-efectividad del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS Nº 2006/21.

18. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en Tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avaluat. N° 2006/07.
19. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Madrid, 2010.
20. Comunicación “Asistencia Sanitaria y Salud Pública: La coordinación es posible”. Peiró E. Jornada Los Programas de Cribado Neonatal, aprendiendo para el futuro. Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) Octubre 2018.
21. Saitua G, Aguirre A, Suarez K, Zabala I, Romara MM. “Efecto analgésico de la lactancia materna en la toma sanguínea del talón en el recién nacido”. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(4):310–313.
22. Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL *et al*. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics* 2004;113:1573–1581.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening program. *MMWR* 2004;53(No. RR-13): all issue.
24. Espada M, Castilla A, Valle A, Mendialdua A. Newborn Screening for Cystic Fibrosis in Basque Country (Spain) in 2010. *J.Inherit Metab Dis* (2011) 34 (Suppl 2):S17-S48.
25. Castilla I, Valcárcel-Nazco C, Vallejo-Torres L, Cela E, Posada M, Dulin-Íñiguez E, Espada M *et al*. “Cost-effectiveness of newborn screening for sickle cell disease”. HTA Report for Spanish Ministry of Health, SESCS 2012. Available at: <http://goo.gl/brlQvn>
26. Espada M, Valle A, Marcos E. Early detection of sickle cell anemia and others haemoglobinopathies in neonates in the Basque Country. Pilot Study in anonymous not related population. The 6th European Regional Meeting in Neonatal Screening. Prague. April 2009. <http://www.cls.cz>. *Czecho-Slovak Pediatrics* 64,2009,4.
27. NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, Handbook for Laboratories, 2nd edition; NSC, September 2009. <http://sct.screening.nhs.uk> <https://www.gov.uk/topic/population-screening-programmes/sickle-cell-thalassaemia>
28. Comunicación “Criterios para la evaluación de la Calidad en el Cribado Neonatal” Eguileor I, Espada M, Dulin E. IV Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal. Argentina, Octubre 2003.
29. Comunicación “La precisión analítica adecuada en la intercomparación de los laboratorios de cribado Neonatal” V Congreso de Errores Innatos del Metabolismo y pesquisa neonatal. Eguileor I., Dulin E., Espada M. San José de Costa Rica, Noviembre 2005.
30. Pampols T, Terracini B, Abajo FJ, Feito L, Martín-Arribas MC *et al*. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Rev Esp. Salud Pública* (on line).2010;84 (2): 121-136.
31. Expanded newborn screening. A review of the evidence. (2010) National Institute for Health Research. UK.
32. McHuMcHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O *et al*. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med*. 2011 Mar;13(3):230-54. doi: 10.1097/GIM.0b013e31820d5e67
33. Castilla I, Arvelo-Martín A, Valcárcel-Nazco C, Linertová R, Serrano-Aguilar P *et al*. Cost-effectiveness

- of expanded newborn screening for inborn errors of metabolism. HTA Report for Spanish Ministry of Health No. SESCS 2012/11. Available at: <http://goo.gl/brlQvn>
34. Castilla I, Vallejo-Torres L, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Dulín-Iñiguez E, Espada M *et al*. Cost-effectiveness of newborn screening for propionic and methylmalonic acidemias. HTA Report for Spanish Ministry of Health, SESCS 2013. Available at: <http://goo.gl/brlQvn>
35. Vallejo-Torres L, Castilla I, Dulín-Iñiguez E, Espada M, Rausell D *et al*. Coste-efectividad del cribado neonatal de la Tirosinemia tipo 1. Red Española de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS 2013. Disponible en: <http://goo.gl/brlQvn>
36. Dulín E, Espada M, García Silva MT. Academia Glutárica tipo I. Manual de Medicina Perinatal. Estudio de los Errores Congénitos del metabolismo en el Laboratorio Clínico. Editorial Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM) 2014; ISBN 978-84-617-1716-3, 141-148.
37. Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal 22/11/2013. Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales e Igualdad.
38. Comunicación “Cumplimiento de los Objetivos y Requisitos de Calidad del Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas en el País Vasco” Espada M, Valle A, Mendialdua A, Higon C, García Cuevas M. IV Congreso Nacional de la Asociación Española de Cribado Neonatal. Barcelona, Noviembre 2014.
39. Grupo de trabajo del Sistema de Información del programa de Cribado Neonatal del SNS. Programa de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de Evaluación año 2018. Ministerio de Sanidad, 2020.
40. Seoane Mato D, Queiro Verdes T, López-García M. Cribado Neonatal del déficit de biotinidasa. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
41. Vallejo Torres L, Castilla Rodríguez I, Cuellar Pompa L, Couce Pico M, Pérez Cerdá C, Martín Hernández E *et al*. Análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
42. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public health paper. Geneva: World Health Organization; 1968.
43. Jansen ME, Lister KJ, van Kranen HJ *et al*. Policy making in newborn screening needs a structured and transparent approach. Front Public Health. 2017; 5:171.
44. Pitini E, De Vito C, Marzuillo C *et al*. How is genetic testing evaluated? A systematic review of the literature. European Journal of Human Genetics : EJHG. 2018 May;26(5):605-615. DOI: 10.1038/s41431-018-0095-5
45. Shone SM. Newborn screening policy decisions: adding conditions. N C Med J. 2019;80(1):42-44.
46. Azzopardi PJ, Upshur REG, Luca S *et al*. Healthcare providers’ perspectives on uncertainty generated by variant forms of newborn screening targets. Genet Med. 2020;22(3):566-573. doi: 10.1038/s41436-019-0670-3

ORIGINAL BREVE

Recibido: 15 de septiembre de 2020

Aceptado: 11 de noviembre de 2020

Publicado: 16 de diciembre de 2020

RESULTADOS DEL CRIBADO NEONATAL DE ANDALUCÍA OCCIDENTAL
TRAS UNA DÉCADA DE EXPERIENCIA

Carmen Delgado-Pecellín (1), Ana Isabel Álvarez Ríos (1), María del Amor Bueno Delgado (2), Margarita María Jiménez Jambirina (3), María Esther Quintana Gallego (4), Pedro Ruiz Salas (5), Irene Marcos Luque (6), Enrique Melguizo Madrid (1) e Isabel Delgado-Pecellín (4)

(1) Unidad de Metabolopatías. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

(2) Unidad de Nutrición Infantil. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

(3) UGC de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

(4) Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto Carlos III. Madrid. España.

(5) Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma. Madrid. España.

(6) Departamento de Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Instituto Carlos III. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: La principal justificación del trabajo fue describir nuestra experiencia en cribado neonatal y definir la prevalencia de cada una de las enfermedades incluidas en el programa de cribado neonatal de Andalucía, entre las que se encuentran el hipotiroidismo congénito, cribado ampliado expandido (aminoacidopatías, defectos de la beta-oxidación mitocondrial y acidurias orgánicas), fibrosis quística y enfermedad de células falciformes.

Métodos: El estudio se realizó en la Unidad del Laboratorio de Metabolopatías del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla con muestras de recién nacidos de Andalucía Occidental (Cádiz, Córdoba, Huelva y Sevilla) y la ciudad autónoma de Ceuta. Para descartar hipotiroidismo congénito y cribado ampliado expandido se estudiaron un total de 435.141 recién nacidos, con fecha de inicio el 1 de abril de 2009. El cribado de fibrosis quística comenzó el 1 de mayo de 2011, siendo estudiados un total de 378.306 recién nacidos. Por último, el 26 de noviembre de 2018 se incorporó el cribado de anemia de células falciformes, que comprendió un total de 55.576 recién nacidos. La fecha fin de estudio fue el 31 de diciembre de 2019 para todas las patologías descritas anteriormente. El análisis estadístico se realizó usando el software IBM SPSS (versión 22, SPSS INC., EEUU).

Resultados: El estudio reveló una prevalencia de 1:1.565 recién nacidos para hipotiroidismo congénito, 1:1.532 para cribado ampliado expandido, 1:6.878 para fibrosis quística y 1:11.115 recién nacidos para enfermedad de células falciformes.

Conclusiones: El programa de cribado neonatal permite que se beneficien gran número de recién nacidos en la detección precoz de determinadas enfermedades congénitas graves y, con ello, mejora la morbimortalidad de aquellos que las padecen.

Palabras clave: Cribado neonatal, Hipotiroidismo congénito, Hormona estimulante del tiroides, Espectrometría de masas en tándem, Aminoacidopatías, Acidurias orgánicas, Defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos, Fibrosis quística, Tripsina inmunorreactiva, Enfermedad de células falciformes.

ABSTRACT

Results of the neonatal screening on Western Andalusia after a decade of experience

Background: The main justification of this study was to describe our experience in neonatal screening and to define the prevalence of the diseases included in the neonatal screening program in Andalusia, among which are congenital hypothyroidism, expanded screening (aminoacidopathies, mitochondrial beta-oxidation defects and organic acidurias), cystic fibrosis, and screening for sickle cell anemia.

Methods: The study was carried out in the Metabolopathies Unit of the Virgen del Rocío Hospital in Seville with samples of newborns from Western Andalusia (Cádiz, Córdoba, Huelva and Seville) and autonomous city of Ceuta. A total of 435,141 newborns were studied (from the period from April 1st 2009 to December 31st 2019) to rule out congenital hypothyroidism and expanded screening; 378,306 for cystic fibrosis from May 1st 2011 to the same date described above. Finally, sickle cell anemia screening was included, which comprised a total of 55,576 newborns from November 26th, 2018 to the same period as the previous ones. Statistical analysis was performed using IBM SPSS software (version 22, SPSS INC., USA).

Results: The study revealed a prevalence of 1:1565 newborns for congenital hypothyroidism, 1:1532 newborns for extended screening, 1:6.878 newborns for cystic fibrosis, and a 1:11.115 newborns for sickle cell disease.

Conclusions: The neonatal screening program allows a large number of newborns to benefit from the early detection of certain serious congenital diseases. This aim improves the morbidity and mortality of those who suffer from them.

Key words: Neonatal Screening, Congenital hypothyroidism, Thyroid-stimulating hormone, Tandem mass spectrometry, Aminoacidopathies, Organic acidurias, Defects in beta oxidation mitochondrial, Cystic fibrosis, Immunoreactive trypsinogen, Sickle cell disease.

Correspondencia:

Carmen Delgado Pecellín

Unidad de Metabolopatías

Edificio de Laboratorio. 3ª Planta

Hospital Universitario Virgen del Rocío

Avda. Manuel Siurot, s/n

41013 Sevilla, España

carmen.delgado.sspa@juntadeandalucia.es

Cita sugerida: Delgado-Pecellín C, Álvarez Ríos AI, Bueno Delgado MA, Jiménez Jambirina MM, Quintana Gallego ME, Ruiz Salas P, Marcos Luque I, Melguizo Madrid E, Delgado-Pecellín I. Resultados del cribado neonatal de Andalucía Occidental tras una década de experiencia. Rev Esp Salud Pública. 2020; 94: 16 de diciembre e202012174.

INTRODUCCIÓN

Los programas de cribado neonatal (PCN) tienen como objetivo la detección de enfermedades congénitas antes de la aparición de los síntomas, siendo claves para prevenir los daños asociados a las enfermedades que éstos engloban. Están incluidos dentro de la actividad de Salud Pública que se ofrece, activa y sistemáticamente, a todos los recién nacidos (RN), con independencia de su nacimiento en un centro público o privado. Tiene importantes implicaciones éticas y sociales debido a la conveniencia de garantizar el acceso en condiciones de equidad. Se ha demostrado el beneficio de la detección temprana para el recién nacido a través de una prueba sencilla, económica y eficaz⁽¹⁾.

El Ministerio de Sanidad estableció un mínimo de enfermedades que debían ser incluidas en todos los programas de cribado neonatal en España (*Orden SSI/2065/2014*). La cartera común básica englobaba hipotiroidismo congénito (HC) (OMIM#274400), fenilcetonuria (PKU) (OMIM#261600), fibrosis quística (FQ) (OMIM#219700), deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCADD) (OMIM#201450), deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD) (OMIM#609016), acidemia glutárica tipo I (AG I) (OMIM#231670) y enfermedad de células falciformes (*sickle cell disease* [SCD]) (OMIM#603903). A pesar del avance que supone haber establecido esta normativa siguen existiendo diferencias entre unas comunidades autónomas y otras, al quedar sólo acordadas un número mínimo de patologías, por lo que no todos los RN en España acceden a las mismas condiciones de cribado.

El *Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-Metabólicas de Andalucía*⁽²⁾ tuvo su origen en 1978 con el despistaje de PKU y HC mediante la prueba del talón. El 1 de abril de 2009 se inició el cribado

expandido en Andalucía Occidental, con el que es posible actualmente la detección de hasta 33 enfermedades metabólicas diferentes con la misma muestra, teniendo en cuenta que en todo sistema de cribado pueden darse formas de enfermedad no detectables. Así mismo, a mediados de 2011 se incluyó la detección de FQ y culminó con la incorporación del cribado de SCD en noviembre de 2018.

El estudio que presentamos permitió establecer la prevalencia de cada grupo de enfermedades incluidas, así como compartir la experiencia acumulada tras una década de trabajo.

SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño del estudio. El estudio fue descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se basó en el análisis de casos diagnosticados mediante el PCN de Andalucía.

Se revisaron los resultados obtenidos en la Unidad de Metabolopatías desde el 1 de abril de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2019. Las muestras de sangre seca en papel (*dried blood spot* [DBS]) de filtro Scheicher y Schuell 903 fueron obtenidas a las 48-72 horas de nacer.

Métodos analíticos, algoritmos utilizados y confirmación diagnóstica. La detección de HC se basó en la determinación de hormona estimulante del tiroides (TSH) mediante la técnica de inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFI[®] / PerkinElmer[®]). Se analizaron un total de 435.141 RN durante el período citado anteriormente. El punto de corte de normalidad de TSH se fue modificando a lo largo de los años. Actualmente, los valores inferiores a 7,5 $\mu\text{UI/mL}$ se consideran normales. En aquellos casos cuyo valor era superior a 15 mUI/L se clasificaron como caso positivo y se remitieron a la Unidad de Endocrinología. Cuando el valor de TSH obtenido estuvo comprendido entre 7,5 y 15 $\mu\text{UI/mL}$ se solicitó nueva muestra de

DBS. Si esta 2ª muestra era superior a 7,5 μ UI/mL se derivaba a la Unidad de Seguimiento. El diagnóstico fue establecido mediante analítica en sangre venosa (TSH y T4 libre), así como con pruebas de imagen (ecografía y gammagrafía tiroidea), siendo de gran utilidad para filiar la causa del HC.

El cribado ampliado expandido se realizó mediante espectrometría de tándem en masas (MS/MS), durante el período de tiempo expuesto anteriormente. Se analizaron butilésteres en dos espectrómetros de masas: API 3200 y API 4000 (Applied Biosystems®) mediante el modo de pérdida de fragmentos neutros (m/z 102) para aminoácidos y el modo ión precursor (m/z 85.1) para acilcarnitinas. Se utilizó el kit MassChrom® *Amino Acids and Acylcarnitines from Dried Blood* LC-MS/MS (Chromsystems®). Si los resultados del estudio de acilcarnitinas y aminoácidos estaban dentro del rango control se informaban como no alteración. Si, por el contrario, se encontraban fuera del punto de corte establecido, se repetían de nuevo con la misma muestra, y si el valor obtenido estaba alterado se solicitaba una segunda muestra, siendo derivado el caso a la Unidad de Nutrición si persistía alteración para confirmar patología sospechada. En dicho caso, en el Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM) de la Universidad Autónoma de Madrid se realizaron determinaciones de acilcarnitinas en suero/plasma en AB Sciex® 2000Qtrap, así como ácidos orgánicos en orina en el analizador Agilent® 6890/5973 GC/MS.

La determinación de tripsina inmunorreactiva (TIR) se estudió desde el período comprendido entre el 1 de mayo de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2019, con un total de 378.306 RN. Se utilizó la misma técnica y analizador descritos en el HC. La estrategia utilizada fue TIR1/TIR2/test de sudor. El punto de corte de la

primera muestra para TIR1 se estableció en 61 ng/mL. Si era superior, se extraía nueva muestra a los veinticinco días del nacimiento, cuyo punto de corte fue 40 ng/mL. En caso de ser superior, se derivó a la consulta de FQ, donde se realizó el test de sudor y, si éste fue positivo o dudoso, se confirmó mediante estudio genético con kit de cincuenta mutaciones Elucigene®CF-EU2v1 (Elucigene Diagnostics) y/o secuenciación del gen CFTR responsable de la FQ.

La detección de SCD se efectuó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con analizador Variant-BioRad®, capaz de detectar hemoglobina (Hb) de tipo F, A, S, C, D y E. Los resultados positivos se repitieron para confirmación en la misma muestra de DBS que, al ser reconfirmados, conllevaron a la derivación del paciente a la Unidad Clínica de Hematología de referencia, donde se obtuvieron muestras de sangre para proceder a realizar electroforesis capilar en analizador de Sebia®.

Criterios de exclusión de muestras. Las muestras que no superaron los criterios mínimos de calidad (cantidad insuficiente de DBS, muestras sobresaturadas, diluidas o artefactadas) fueron excluidas, lo cual provocó la solicitud de una nueva muestra. El resultado de TIR de las muestras extraídas en recién nacidos con más de un mes de vida no fue valorable por estar fuera de protocolo, siendo citados en la Unidad Clínica de FQ para realización de test de sudor.

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realizó usando el software IBM SPSS (versión 22, SPSS INC., EEUU).

RESULTADOS

Durante el período de estudio se analizaron 435.141 neonatos y se detectaron 278 pacientes con HC primario, por lo que la prevalencia obtenida fue de 1:1.565 RN.

En cuanto al cribado ampliado expandido se identificaron 284 pacientes con diferentes enfermedades metabólicas (prevalencia de 1:1.526 RN). Del global de pacientes con cribado positivo, la enfermedad con mayor porcentaje de afectos fue el déficit de 3-metilcrotonilcarboxilasa (3MCC) (OMIM#210200) con el 14,1% de casos, seguida de hiperfenilalaninemia (HPHE) (13,4%) y PKU (13%).

En la **tabla 1** se describen los resultados por subgrupos. Dentro de las aminoacidopatías, la mayoría fueron HPHE (29,7%) seguidas de PKU (28,9%). En cuanto a los defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos, un 57,7% fueron MCADD y un 15,4% déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) (OMIM#201470). Dentro de las acidemias/acidurias orgánicas, la mayoría fueron 3MCC (38,5%), seguidas de aciduria metilmalónica (MMA) (OMIM# 251100) (12,5%).

El programa de cribado detectó secundariamente un total de 17 portadores, de los cuales cinco (29,4%) fueron MCC y tres hipermetioninemia (OMIM#614300) (17,6%), no siendo objetivo del mismo. Se reportó un falso negativo (FN) de acidemia metilmalónica con homocistinuria Cbl C (OMIM#609831), con valor de propionilcarnitina de 2,8 μM (*cut off* en <3,99

μM) y confirmada genéticamente (c.271dupA; p.R91fs).

En el *screening* de FQ se cribaron 378.306 RN, de los cuales se detectaron 55 verdaderos positivos (VP) y 12 FN (datos mostrados en **tabla 2**), por lo que la prevalencia obtenida fue de 1:6.878 RN. Entre los VP destacan los casos 46 y 65, que fueron clasificados como cribado positivo para FQ con diagnóstico no concluyente (*cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis* [CFSPID]). Fueron RN con cribado positivo, test de sudor negativo (cloro <30 mmol/L) y dos mutaciones en el gen CFTR, al menos una de ellas de significado incierto; o un test de sudor con valores de cloro intermedio (30-59 mmol/L) o una/ninguna mutación CF-*causing*. Dentro de los FN, los casos 20 y 39 fueron pacientes que presentaron íleo meconial (IM), no notificados a la Unidad de Metabolopatías, con TIR1 de 41 y 52,9 ng/mL, respectivamente.

En el cribado de SCD se analizaron 55.576 RN. Un total de ocho de ellos padecían enfermedad grave (homocigotos o dobles heterocigotos), uno talasemia⁺ y el resto eran portadores (179). En la **tabla 3** se reflejan los patrones de hemoglobina encontrados. No se detectaron FP y actualmente no hay evidencia de ningún FN.

Tabla 1
Casos positivos de enfermedades incluidas en Estudio Ampliado
en recién nacidos de Andalucía Occidental.

Enfermedades		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
AMINOACIDOPATÍAS	Hiperfenilalaninemia (H-PHE)	38	29,7
	Fenilcetonuria (PKU)	37	28,9
	Tirosinemia transitoria	14	10,9
	Hipermetioninemia (MET)	10	7,8
	Citrulinemia tipo I (CIT I)	7	5,5
	Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD)	7	5,5
	Otras aminoacidopatías	5	3,9
	Argininemia (ARG)	4	3,1
	Tirosinemia tipo III (TYR III)	2	1,6
	Citrulinemia tipo II (CIT II)	1	0,8
	Déficit de cofactor BH4 (BIOPT)	1	0,8
	Homocistinurias (HCY)	1	0,8
	Tirosinemia tipo II (TYR II)	1	0,8
	Total	128	45,1
DEFECTOS DE LA BETA-OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD)	30	57,7
	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)	8	15,4
	Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I (CPT IA)	5	9,6
	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)	4	7,7
	Defecto del transporte de la carnitina (CUD)	3	5,8
	Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT II)	1	1,9
	Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MAD)	1	1,9
	Total	52	18,3
ACIDEMIAS ORGÁNICAS	Metilcrotonilglicinuria (3MCC)	40	38,5
	Acidemia Metilmalonica (MMA)	13	12,5
	Aciduria Glutarica tipo I (GA I)	12	11,5
	Deficiencia materna de vitamina B12 (MAT B12 DEF)	10	9,6
	Acidemia Propionica (PA)	7	6,7
	Metilcrotonilglicinuria materna (3MCC)	6	5,8
	Déficit de isobutirilCoA DH	5	4,8
	2-metilbutirilglicinuria (2MBG)	2	1,9
	Acidemia forminoglutámica	2	1,9
	Acidemia Isovalerica (IVA)	2	1,9
	Aciduria 3-metilglutaconica tipo I (3MGA)	2	1,9
	Otros defectos del metabolismo de la vitamina B12 (B12 DEF)	2	1,9
	Otras acidurias/acidemias orgánicas	1	1,0
	Total	104	36,6
TOTAL		284	100

Tabla 2
Diagnósticos de Fibrosis Quística en recién nacidos de Andalucía Occidental.

PACIENTE	1º TIR (ng/mL)	2º TIR (ng/mL)	1º Conductividad sudor (mmol/L)	1º Cloro sudor (mmol/L)	MUTACIÓN 1	MUTACIÓN 2	-
1	263,0	300,0	MI	MI	F508del	1717-1G>A	VP
2	161,0	254,0	MI	MI	F508del	1717-1G>A	VP
3	140,0	178,0	MI	MI	F508del	S549R(T>G)	VP
4	147,0	211,0	MI	MI	F508del	c.1585-8G>A	VP
5	103,0	NR	120,0	93,7	F508del	G542X	VP
6	63,6	NR	119,0	106,1	N1303K	R334W	VP
7	58,4	NR	113,0	101,8	N1303K	R334W	VP
8	75,6	63,0	99,0	76,0	F508del	2789+5G>A	VP
9	39,3	NP	98,0	72,5	F508del	2789+5G>A	FN
10	133,0	113,0	56,8	122,0	R334W	S549R(T>G)	VP
11	85,6	115,0	102,0	68,5	F508del	2183AA>G	VP
12	177,0	113,0	E	E	F508del	R334W	VP
13	148,0	175,0	112,0	MI	F508del	G542X	VP
14	93,7	233,0	100,0	77,1	F508del	F508del	VP
15	58,4	52,4	102,0	81,8	F508del	R334W	VP
16	212,0	165,0	101,0	83,9	F508del	S1196X	VP
17	230,0	496,0	109,0	MI	F508del	F508del	VP
18	90,7	45,7	95,0	MI	CFTR50kdel	2789+5G>A	VP
19	176,0	70,3	117,0	84,6	G542X	3120+1G>A	VP
20	41,0	NR	112,0	74,0	F508del	I507del	FN
21	105,0	70,9	59,0	32,0	R347H	1811+1.6kbA>G	VP
22	94,9	62,1	54,0	30,8	F508del	3849+10KbC>T	VP
23	132,0	210,0	105,0	79,4	F508del	F508del	VP
24	120,0	448,0	112,0	94,7	F508del	1811+1.6kbA>G	VP
25	132,0	422,0	87,0	MI	F508del	F508del	VP
26	239,0	287,0	118,0	103,0	F508del	F508del	VP
27	151,0	179,0	116,0	106,4	R1066C	N1303K	VP
28	169,0	169,0	100,0	91,1	F508del	F508del	VP
29	110,0	109,0	109,0	113,0	F508del	3120+1G>A	VP
30	122,0	82,9	105,0	MI	1819-1G>A	G542X	VP
31	174,0	289,0	110,0	89,7	R553X	F508del	VP
32	186,0	158,0	97,0	MI	F508del	F508del	VP
33	127,0	55,8	62,0	15,0	F508del	L206W	VP
34	180,0	149,0	105,0	MI	621+1G>T	1811+1.6 kbA>G	VP
35	148,0	70,2	100,0	91,2	A457P	R1066C	VP
36	76,5	59,7	44,0	31,0	F1052V	D1152H	VP
37	74,7	55,3	69,0	54,7	R166C	L206W	VP

Tabla 2 (continuación)
Diagnósticos de Fibrosis Quística en recién nacidos de Andalucía Occidental.

PACIENTE	1º TIR (ng/mL)	2º TIR (ng/mL)	1º Conductividad sudor (mmol/L)	1º Cloro sudor (mmol/L)	MUTACIÓN 1	MUTACIÓN 2	-
38	71,1	45,6	NRH	29,3	F508del	D1152H	VP
39	52,9	NP	113,7	120,0	F508del	F508del	FN
40	56,6	NP	59,9	61,6	F508del	L206W	FN
41	MI	32,3	71,0	69,9	F508del	L159S	FN
42	116,0	109,0	104,0	96,3	F508del	R1158X	VP
43	110,0	117,0	130,0	114,0	F508del	F508del	VP
44	136,0	48,0	49,0	32,5	L206W	F508del	VP
45	222,0	271,0	109,0	101,3	F508del	F508del	VP
46	99,5	49,1	50,0	30,2	F508del	c.[1210-12T[5]; 1210-34TG[13]]; [1210-12T[9]]	VP
47	125,0	23,0	79,0	63,8	F508del	[(1584+1_1585-1) (2490+1_2491-1) dup]	FN
48	75,1	44,2	92,0	68,8	G549R	3272-26A>G	VP
49	63,2	32,6	95,0	70,0	F508del	L206W	FN
50	78,4	40,6	47,0	28,0	c.[350G>A; 1210-12T[7]]	N1303K	FN
51	49,6	NP	107,0	67,7	F508del	L206W	FN
52	164,0	174,0	111,0	87,2	F508del	F508del	VP
53	260,0	134,0	104,0	90,3	F508del	R709X	VP
54	102,0	101,0	117,0	98,0	F508del	R1162X	VP
55	174,0	230,0	116,0	103,0	F508del	F508del	VP
56	131,0	70,2	99,0	30,0	F508del	2184delA	VP
57	88,9	120,0	MI	MI	F508del	[1853_1863del]	VP
58	218,0	133,0	103,0	79,0	F508del	Q1281X	VP
59	16,7	NP	64,0	40,0	F508del	c.-165G>A	FN
60	106,0	112,0	38,0	23,0	V232D	5T/9T	VP
61	302,0	NR	94,0	71,0	F508del	R1066C	VP
62	55,1	NP	80,0	67,0	L206W	G542X	FN
63	80,0	78,4	87,0	70,0	F508del	V232D	VP
64	52,4	NP	98,0	73,0	p.F508del	V232D	VP
65	108,0	87,5	31,0	15,7	R117H	c.1210-12T[5] y c.1210-12T[7]	VP
66	212,0	141,0	NR	NR	F508del	R1158X	VP
67	116,0	195,0	NRH	87,0	F508del	F508del	VP

MI: Muestra insuficiente; VP: Verdadero positivo; FN: Falso negativo; NR: No realizado; E: Exitus;
 NP: No procede; NRH: No reportado en historia clínica

Tabla 3
Prevalencia de variantes de hemoglobina en recién nacidos de Andalucía Occidental.

Fenotipo de hemoglobina por HPLC en neonato	Compatible con	Nº Pacientes	Prevalencia
FS	Anemia falciforme homocigota	5	1:11.115
FSC	Anemia falciforme SC	1	1:55.576
FSD	Falciforme SD	2	1:27.788
FSA	Anemia falciforme/ β talasemia ⁺	1	1:55.576
FAS	Rasgo falciforme	128	1:434
FAC	Portador Hb C	40	1:389
FAD	Portador Hb D	6	1:9.263
FAE	Portador Hb E	5	1:11.115

DISCUSIÓN

Nuestro estudio presenta los resultados del programa del cribado en Andalucía Occidental.

La prevalencia obtenida de HC primario es similar a la de otras comunidades⁽³⁾. En nuestro estudio existe la limitación de no haber sido posible clasificar a los pacientes, debido a la ausencia de un *feedback* entre endocrinólogos y bioquímicos que permita a los tres años de edad filiar pacientes como hipotiroidismo congénito o transitorio.

En cuanto al cribado neonatal expandido observamos que la prevalencia en Andalucía Occidental es mayor que la detectada en otras comunidades de nuestro país y en países de latitud similar como Italia⁽⁴⁾ o Portugal⁽⁵⁾, y siendo muy superior a la apreciada en otros países como México⁽⁶⁾ o China⁽⁷⁾.

Si consideramos de forma global todas las patologías analizadas en nuestro estudio observamos que el resultado obtenido guarda correlación con la incidencia definida por el Proyecto Colaborativo *Región 4 Genetics*, programa utilizado a nivel mundial para mejorar

la calidad de los laboratorios de cribado neonatal. Éste tiene entre sus objetivos el definir un índice de detección mediante MS/MS inferior a 1:3.000 nacimientos. Todos los resultados orientan a que, independientemente de la prevalencia individual de los ECM, la incidencia global cuando consideramos todas las enfermedades diagnosticadas es alta. Resaltar que si escaláramos nuestros resultados a toda la población neonatal española, deberíamos haber diagnosticado un número muy superior al año, más de 400 nuevos diagnósticos anualmente, resultados que guardan relación con la incidencia teórica anual española estimada por el grupo de Galicia (1:702 recién nacidos vivos)⁽⁸⁾, indicándonos este dato que el diagnóstico precoz de los errores congénitos del metabolismo (ECM) en España es inferior al esperado. Esto puede deberse a que el cribado neonatal ampliado no está implantado con el mismo número de ECM a diagnosticar en todo el territorio nacional, impidiéndose conocer los beneficios reales del cribado neonatal.

Hemos detectado que, al igual que en otras comunidades autónomas u otros países, la enfermedad metabólica hereditaria más frecuente es la hiperfenilalaninemia, trastorno del

metabolismo considerado leve por algunos grupos científicos debido a no precisar tratamiento dietético ni farmacológico. Sin embargo, en nuestro centro se ha decidido incluir este ECM en el cribado neonatal y realizar seguimiento periódico, incluso en edad adulta, a todas las mujeres con HFA, por el riesgo elevado de síndrome de fenilketonuria materna (con graves consecuencias para el feto) de no ser consciente la madre de presentar este trastorno del metabolismo, asegurando de este modo un asesoramiento genético preconcepcional y reproductivo adecuado. Por otro lado, ha de tenerse en cuenta que algunos déficits del metabolismo de la tetrahidrobiopterina, también conocidos clásicamente como fenilketonuria maligna, pueden debutar con niveles ligeramente elevados de fenilalanina, aparentando ser una HFA⁽⁹⁾. Todo esto nos llevó a realizar un diagnóstico y tratamiento de las HFA como del resto de ECM.

En contraposición a otros estudios nacionales que refieren la AMM como la acidemia orgánica más frecuente⁽¹⁰⁾, se puede decir que en este trabajo la más prevalente ha sido la 3MCC. La inclusión de ella en el PCN permite conocer mejor la historia natural de esta patología, pues hasta el momento los escasos casos conocidos se habían asociado a trastornos del espectro autista⁽¹¹⁾, y la experiencia acumulada en estos años muestra en todos ellos control neurológico adecuado sin necesidad de un tratamiento restringido en proteínas.

En cuanto a los trastornos de la beta-oxidación mitocondrial de ácidos grasos se aprecia una incidencia muy superior a la detectada con anterioridad, disminuyendo radicalmente el número de cuadros de muerte súbita asociados a este trastorno del metabolismo, ya que los casos detectados anteriormente fueron consecuencia del estudio familiar de casos que habían fallecido súbitamente. Desde que se incluyeron en el cribado neonatal, sin embargo, sólo hubo un caso de muerte súbita

de un paciente ceutí cuyo progenitor rechazó recibir asistencia en nuestro centro.

Mediante este estudio conocemos que la prevalencia de la FQ en Andalucía Occidental y la Ciudad Autónoma de Ceuta es de 1:6.878 RN. La prevalencia global en España es de 1:4.807⁽¹²⁾, aunque con variaciones entre las diferentes comunidades⁽¹³⁾. Prevemos que con la implantación del PCN de FQ y el consiguiente consejo genético disminuirá la incidencia de la enfermedad, tal y como ha ocurrido en otras regiones⁽¹⁴⁾.

El cribado de FQ permite realizar un diagnóstico precoz del paciente con FQ, aportando grandes beneficios^(12,15,16), entre los que destacan la mejora del estado nutricional, la curva de crecimiento, el desarrollo cognitivo y la función pulmonar del lactante, así como disminuyen las colonizaciones crónicas, las exacerbaciones, la necesidad de ciclos de antibióticos y las hospitalizaciones^(16,17). La literatura indica que los pacientes con FQ diagnosticados dentro de los dos primeros meses de vida es más probable que se beneficien de las intervenciones tempranas.

En un estudio previo⁽¹⁸⁾ se describieron dos FN con IM que presentaban niveles de TIR1 más bajos que en pacientes sin IM, pese a presentar mutaciones severas, concretamente uno con F508del en homocigosis y otro en heterocigosis con p.Ile507. Por ello, defendemos la importancia de que en el PCN de FQ, tal y como tienen algunos países, se informe de la presencia de IM para realizar a estos pacientes un test del sudor, si la situación clínica del paciente lo permite, y/o un estudio genético de FQ. Los resultados presentados nos permiten reflexionar sobre posibles áreas de mejoras adicionales del algoritmo del PCN de FQ, el cual debe pasar por la introducción de un estudio genético para así aumentar la sensibilidad, disminuir la tasa de FP y la ansiedad familiar.

En el estudio de enfermedad de células falciformes en el RN, la prevalencia obtenida es menor a la prevista. Se había realizado un estudio previo de estimación con un resultado previsto de 1:5.031 (15 casos) de enfermedad falciforme, 1:628 (127 casos) de rasgo falciforme y 1:251 de portadores de hemoglobina C, similar a la prevalencia del resto de comunidades autónomas. Sin embargo, los resultados obtenidos son de 1:11.115 (5 casos) de anemia falciforme homocigota, 1:434 (128 casos) de rasgo falciforme y 1:389 (40 casos) de portadores de Hb C. Además, se detectan casos esporádicos de doble heterocigotos SC, SD, S/β talasemia⁺, portadores de Hb D y de Hb E, así como otras hemoglobinopatías excluidas del ámbito del cribado por su escasa significación clínica. Estas últimas se derivan a sus centros para finalizar el estudio. Esta diferencia en los resultados se puede explicar por la variabilidad que la población inmigrante introduce en el diagnóstico de esta patología.

La incidencia mundial (prevalencia al nacimiento) de anemia falciforme es de 2,28 por cada 1.000 nacimientos, pero la distribución es muy variable, siendo en África de 10,68 por cada 1.000 nacimientos y en la región este del Mediterráneo de 0,84 por cada 1.000 nacimientos, mientras que en Europa se estima una incidencia más baja, con 0,07 casos por cada 1.000 nacimientos. En cuanto a la distribución de portadores de variantes significativas de hemoglobina (HbS, HbC, HbE, HbD, β-Talasemia⁺, etc.), también se repite el mismo patrón, con un 18,2% de portadores en África y un 1,1% en Europa⁽¹⁹⁾.

En EEUU hay una prevalencia al nacimiento en población afroamericana de 1/365 (2,74/1.000) y de 1/16.305 (0,06/1.000) en población hispana⁽²⁰⁾, lo que demuestra la importancia de la raza en su distribución genética.

La prevalencia al nacimiento de la enfermedad de células falciformes en Europa tampoco es homogénea en los diferentes países y, según éstos, abarca Albania (0,99/1.000 nacimientos) y Chipre (0,78/1.000 nacimientos) hasta los países del Norte y Centro de Europa con 0,10 por cada 1.000 nacimientos. La incidencia estimada para España es de 0,11 casos por cada 1.000 nacimientos⁽²¹⁾.

En nuestro estudio, la mayoría de los RN tienen un origen africano, magrebí o sudamericano y, en muy escaso número, son de origen español. Esto explica la influencia que los distintos flujos migratorios durante el año y sus destinos finales tienen en nuestros hallazgos.

La mayor fortaleza de nuestro estudio es el alto cumplimiento del PCN que ofrece una representación de la población de Andalucía Occidental y de la Ciudad Autónoma de Ceuta. No obstante, es necesaria la educación poblacional para lograr que los RN se beneficien de dicho programa. Un ejemplo lo tuvimos con un debut clínico de FQ no cribado por decisión parental, que conllevó un ingreso en UCI por extrema gravedad, el cual comprometió la vida del neonato.

Creemos necesario unificar el PCN en todas las comunidades autónomas, con el fin de proporcionar a todos los RN las mismas oportunidades para el diagnóstico precoz, y que éstas no se vean limitadas en función del lugar de nacimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castiñeiras DE, Couce ML, Marin JL, González-Lamuño D, Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. *An Pediatr (Barc)*. 2019;91(2):128.e1-128.e14.

2. Programa de detección precoz de errores congénitos del metabolismo. Instrucciones para profesionales 2016. Rafael Camino León, Carmen Delgado Pecellín, Rafael García González, Paula C. Ortega Sánchez, Eduardo Cortés Ruiz, Raquel Yahyaoui Macías. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.
3. Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Moreno Navarro JC, Rodríguez Arnao MD. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2019;90(4):250.e1-250.e8.
4. La Marca G, Malvagía S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS-MS in Tuscany: update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis* 2008;31 Suppl 2:S395-404.
5. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M *et al.* Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:133-138.
6. Torres-Sepúlveda MR, Martínez-de Villareal LE, Esmer C, González-Alanís R, Ruiz-Herrera C, Sánchez-Peña A *et al.* Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León, México. *Salud Publica Mex* 2008;50:200-206.
7. Ting Wang, Jun Ma, Qin Zhang, Ang Gao, Qi Wang, Hong Li, Jingjing Xiang, Benjing Wang. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Suzhou China: Disease spectrum, prevalence, genetic characteristics in a chinese population. *Front Genet* 2019;10:1052.
8. Fraga JM, Alonso JR, Cocho JA, Bóveda MD, Castiñeiras DE, Colón C *et al.* Diagnóstico precoz de los errores congénitos del metabolismo: un camino hacia la salud y la prevención. Premio Reina Sofía 2008 de prevención de la discapacidad. Madrid: Ed. Real Patronato sobre Discapacidad; 2009.
9. Rey F, Leeming RJ, Blair JA, Rey J. Bioppterin defect in a normal-appearing child affected by a transient phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1980;55:637-9. 23.
10. Juan-Fita MJ, Egea-Mellado JM, González-Gallego I, Moya Quiles MR, Fernández-Sánchez A. Cribado neonatal ampliado en la región de Murcia. Experiencia de tres años. *Med Clin (Bar)* 2012;139(13):566-571.
11. Sanjurjo Crespo P, Baldellou Vázquez A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª. ed. Madrid: Ergon; 2014.
12. Bauça JM, Morell-García D, Vila M, Pérez G, Heine-Suñer D, Figuerola J. Assessing the improvements in the newborn screening strategy for cystic fibrosis in the Balearic Islands. *Clin Biochem* 2015;48:419-424.
13. Gartner S, Cobos N. Neonatal screening for cystic fibrosis. *An Pediatr (Barc)* 2009;71:481-482.
14. Scotet V, Dugueperoux I, Saliou P, Rault G, Roussey M, Audrézet MP *et al.* Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis: A 35-year observational study in Brittany. France. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:14-21.
15. Kay DM, Maloney B, Hamel R, Pearce M, DeMartino L, McMahon R *et al.* Screening for cystic fibrosis in New York State: Considerations for algorithmimprovements. *Eur J Pediatr* 2016;175:181-193.
16. Rueegg CS, Barben J, Hafen GM, Moeller A, Jurca M, Fingerhut R *et al.* Newborn screening for cystic fibrosis - The parent perspective. *Cyst Fibros* 2016;15:443-451.
17. Sommerburg O, Lindner M, Muckenthaler M, Kohlmüller D, Leible S, Feneberg R *et al.* Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis new-born screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a Northern European population. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:263-271.

18. Delgado Pecellín I, Pérez Ruiz E, Álvarez Ríos AI, Delgado Pecellín C, Yahyaoui Macías R, Carrasco Hernández L, Marcos Luque I, Caro Aguilera P, Moreno Valera MJ, Quintana Gallego ME. Resultados del programa de screening neonatal de fibrosis quística en Andalucía tras 5 años de su implantación. *Arch Bronconeumol* 2018;54(11):551–558.
19. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480-487.
20. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *Am J Prev Med* 2010;38(4 Suppl):S512-521.
21. Modell B, Darlison M, Birgens H, Cario H, Faustino P, Giordano P *et al*. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:39-70.

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 Mª López Galera (1), Ana Argudo Ramírez (1), Jose Manuel González de Aledo (1), Sonia Pajares García (1), Aleix Navarro Sastre (1), Jose Mª Hernández 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 Orquín (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), Mª del Mar Mañú Pereira (12), Josep Lluís 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 Mª 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), Mª José Vidal Benede (19), Mireia Jané Checa (19), Rosa Mª 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 Clínics 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 Metabolopatías 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 Salut 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 Orquín 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 Álvarez 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
 jlmartin@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 Catalan 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 Metabolopatías 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”. 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 hipertirotropinemia (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 Cribratge de la Fenilcetonuria i l’Hipotiroidisme Congenit 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 Clínic 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 Clínic, 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 Pàmpols 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.

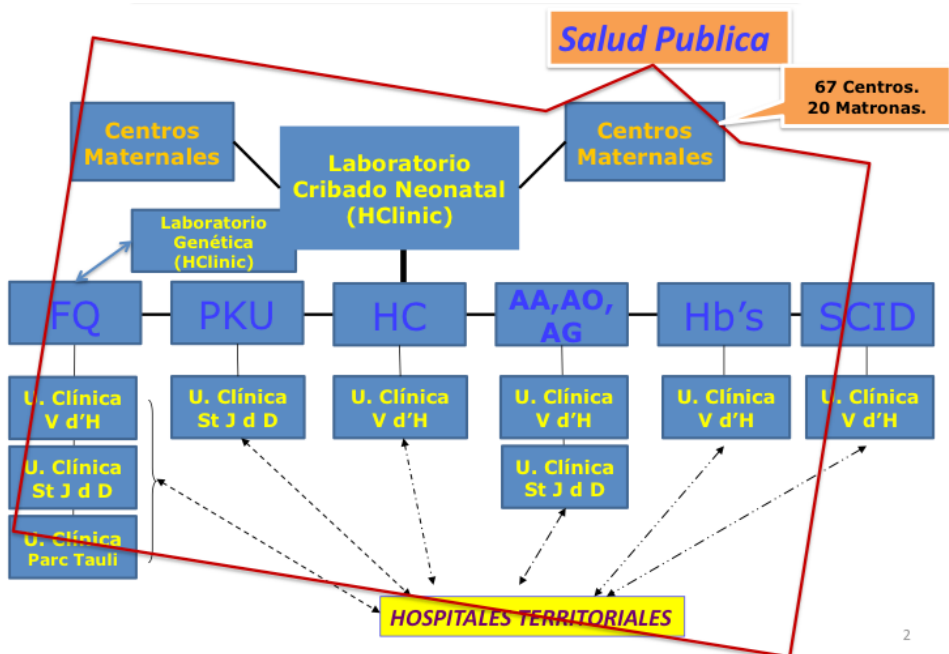
El siguiente paso en la ampliación del Programa se produjo en enero de 2015 con la incorporación de la enfermedad de células falciformes (ECF). Tras numerosas reuniones con la nueva Jefa del Servicio de Salud Materno-infantil de la ASPCAT, la Dra. M^a Rosa Fernandez Bardón y la Dra. Pilar Magriñá del 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 Díaz 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	Aciduria 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 García 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):255-261.
 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.

ORIGINAL

Recibido: 2 de octubre de 2020
Aceptado: 13 de noviembre de 2020
Publicado: 16 de diciembre del 2020

ANÁLISIS DE CASOS POSITIVOS DE CRIBADO NEONATAL DE ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO EN LA COMUNIDAD DE MADRID

Ana Cambra Conejero (1), Laura Martínez Figueras (1), Alicia Ortiz Temprado (1), Paula Blanco Soto (1), Álvaro Martín Rivada (2), Laura Palomino Pérez (2), Elvira Cañedo Villarroya (2), Consuelo Pedrón Giner (2), Pilar Quijada Fraile (3), Elena Martín-Hernández (3), María Teresa García Silva (3), Silvia Chumillas Calzada (3), Marcello Bellusci (3), Amaya Belanger-Quintana (4), Sinziana Stancu (4), Mercedes Martínez-Pardo Casanova (4), Ana Moráis López (5), Ana Bergua Martínez (5), Pedro Ruiz-Salas (6), Belén Pérez González (6), Magdalena Ugarte (6) y Miguel L.F. Ruano (1)

(1) Laboratorio de Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

(2) Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

(3) Unidad de Enfermedades Mitocondriales-Metabólicas Hereditarias. Centro de Referencia Nacional (CSUR) y Europeo (MetABERN) en Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

(4) Centro de Referencia Nacional (CSUR) en Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

(5) Unidad de Nutrición Infantil y Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

(6) Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ. CIBERER. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: La tecnología de espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en los programas de cribado neonatal ha permitido la detección de gran número de errores congénitos del metabolismo (ECM). En la comunidad de Madrid se implementó en marzo de 2011 incluyendo 13 aminoacidopatías, defectos de la β -oxidación de ácidos grasos y acidemias orgánicas. El objetivo de este estudio fue describir nuestra experiencia y analizar los casos positivos de cribado en un periodo de 9 años (2011-2019).

Métodos: Durante el periodo de estudio se realizó el cribado mediante MS/MS a 592822 recién nacidos en la Comunidad de Madrid. Se cuantificaron aminoácidos, acilcarnitinas y succinilacetona en todas las muestras que cumplieron los criterios de calidad. Se calcularon medias, medianas, percentiles y desviación típica de los analitos y ratios de interés.

Resultados: Se derivaron a las unidades clínicas de seguimiento por sospecha de una ECM un total de 901 (0,15 %) casos. Se confirmaron 230 casos de 30 ECM diferentes (prevalencia 1:2577), 11 de los cuales no eran inicialmente objetivo de detección del programa. El valor predictivo positivo global fue de 25,6 %. Durante este periodo se detectaron dos falsos negativos. Las enfermedades con mayor prevalencia fueron fenilcetonuria/hiperfenilalaninemia y deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (1:6444 y 1: 13174 respectivamente). 93 % de los casos fueron detectados en fase presintomática.

Conclusiones: En estos 9 años de experiencia se han detectado numerosos casos de ECM con un valor predictivo positivo global aceptable. Estos resultados confirman la utilidad del cribado neonatal de ECM como programa de salud pública.

Palabras clave: Cribado neonatal ampliado, Errores congénitos del metabolismo, Espectrometría de masas en tándem, Falsos positivos.

ABSTRACT

Newborn Screening Program in the Community of Madrid: evaluation of positive cases

Background: Tandem mass spectrometry (MS/MS) is being used for newborn screening since this laboratory testing technology increases the number of metabolic disorders that can be detected from dried blood-spot specimens. In the Community of Madrid, it was implemented in March 2011 and it includes 13 aminoacidopathies, fatty acid oxidation disorders and organic acidemias. The aim of this study was to describe our experience and evaluate the screening positive cases in a period of 9 years (2011-2019).

Methods: During the period of the study, a total of 592,822 neonates were screened with this expanded program by MS/MS in the Community of Madrid. Amino acids, acylcarnitines, and succinylacetone were quantified in all samples that met the quality criteria. Means, medians, percentiles and standard deviation of the analytes and ratios of interest were calculated.

Results: 901 patients (0,15 %) with a positive screening test were referred to clinical evaluation. 230 patients were diagnosed of 30 different inborn errors of metabolism (prevalence 1:2577), 11 of which were not included as a target in the Community of Madrid newborn screening program. The global positive predictive value was 25,6 %. During this period of time, two false negative cases were detected. The most prevalent disorders were phenylketonuria/hyperphenylalaninemia and medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (1:6444 and 1:13174 respectively). 93 % of the patients were detected in the presymptomatic stage.

Conclusions: During the last 9 years a large number of cases of IEM have been detected with an acceptable global positive predictive value. These results confirm the utility of inborn errors of metabolism newborn screening as a public health program.

Key words: Expanded newborn screening, Inborn errors of metabolism, Tandem mass spectrometry, False positive.

INTRODUCCIÓN

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por defectos en enzimas, cofactores y otros elementos de distintas vías metabólicas. Se han descrito más de 1.000 ECM diferentes y aunque individualmente son raros, son frecuentes si se consideran conjuntamente^(1,2). Estas enfermedades pueden suponer un grave problema de salud que puede evitarse o mitigarse con un diagnóstico temprano y una rápida instauración del tratamiento. Dentro de este gran grupo de los ECM hay enfermedades que cumplen criterios para su inclusión en programas de detección precoz de Salud Pública basados en los establecidos por Wilson y Jungner en 1968 y revisados en 2008⁽³⁾ suponiendo un beneficio directo tanto para el recién nacido afecto como para su familia y la sociedad.

La introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en los programas de cribado neonatal en los años 90⁽⁴⁾ supuso un gran avance en el cribado de los ECM, pues se trata de una técnica con alta especificidad y sensibilidad que permite, en una única muestra de sangre en papel, el análisis de más de 50 metabolitos relacionados con las alteraciones del metabolismo de aminoácidos, de la β -oxidación de ácidos grasos y las acidemias orgánicas. En la actualidad se encuentra implementada en la mayoría de los laboratorios de cribado neonatal de países desarrollados⁽⁵⁾. En España no existe todavía uniformidad en el número de enfermedades cribadas, pues cada comunidad autónoma define las enfermedades a incluir en el cribado neonatal, aunque en el año 2010 se elaboró un documento consenso por parte de varias sociedades científicas⁽⁶⁾ que permitió, posteriormente en 2014, que el Sistema Nacional de Salud aprobara una cartera común básica de 7 enfermedades a incluir en los programas nacionales de cribado neonatal, siendo 4 de ellas ECM (fenilketonuria,

deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, deficiencia de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga y acidemia glutárica tipo I)⁽⁷⁾.

En la Comunidad de Madrid la tecnología de MS/MS se introdujo en marzo de 2011, de manera que el número total de enfermedades cribadas se amplió de 5 (fenilketonuria, hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedad de las células falciformes, fibrosis quística) a 17 (tabla 1). El panel de metabolitos analizados mediante MS/MS también permite la detección complementaria de otros ECM como homocistinuria, tirosinemias tipo II y III, defectos del ciclo de la urea, que actualmente no están incluidas en el programa de cribado en esta comunidad.

El objetivo de este trabajo fue analizar la eficacia en la detección de ECM desde la implantación de esta tecnología en nuestro laboratorio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos de estudio. Desde el 8 marzo de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2019 se analizaron las muestras de sangre seca en papel de un total de 592.822 recién nacidos, lo que supone una cobertura aproximada del 100% de los nacidos en hospitales tanto públicos como privados de la Comunidad de Madrid. Las muestras en sangre seca se obtuvieron mediante punción en el talón a las 48 horas de vida impregnando la sangre en papel Perkin Elmer® 226. Las muestras se secaron a temperatura ambiente y se guardaron a 0-8°C hasta su recepción por el laboratorio. Una vez recibidas se registraron en el sistema informático del laboratorio y fueron revisadas por personal técnico. Se excluyeron las muestras que no superaron los criterios mínimos de calidad como aquellas con sangre insuficiente, muestras sobresaturadas y muestras en mal estado como las excesivamente secas o húmedas o con anillo de suero.

Tabla 1
Enfermedades incluidas como objetivo de detección mediante cribado neonatal por MS/MS en la Comunidad de Madrid.

Grupo de enfermedades	Enfermedad
Aminoacidopatías	Fenilketonuria/hiperfenilalaninemias
	Enfermedad de la orina de jarabe de arce
	Tirosinemia de tipo I
Defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media
	Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga
	Deficiencia de transportador de carnitina
Acidemias orgánicas	Aciduria glutárica de tipo I
	Acidemia isovalérica
	Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa
	Deficiencia de beta-cetotilasa
	Acidemia metilmalónica ⁽¹⁾
	Acidemia propiónica
(1) Incluye formas aisladas (deficiencia de mutasa, cblA, cblB) y combinadas con homocistinuria (cblC y cblD).	

Método analítico. Para la cuantificación de aminoácidos, acilcarnitinas y succinilacetona se utilizó el kit NeoBase™ non-derivatized MS/MS (PerkinElmer, Turku, Finlandia) según las instrucciones del fabricante durante el periodo de marzo de 2011 hasta agosto de 2018, y el kit NeoBase™ 2 non-derivatized MS/MS (PerkinElmer, Turku, Finlandia) desde ese momento hasta diciembre de 2019. El espectrómetro de masas en tándem utilizado fue un equipo Acquity™ TDQ UPLC/ MS (Waters, Milford, MA, EE.UU.). Para la adquisición y procesamiento de datos se utilizaron las aplicaciones MassLynx™ (Waters, Milford, MA, EE.UU.), NeoLynx™ y Specimen Gate MSMS Data Suite™ (PerkinElmer, Turku, Finlandia). Los analitos y ratios analizados

para cada enfermedad fueron seleccionados según las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*⁽⁸⁾.

Las muestras se analizaron individualmente para cada analito, y aquellas con valores más allá del punto de corte (percentil 99,5 o percentil 1 dependiendo del marcador) se volvieron a analizar por duplicado. Dichos puntos de corte se revisan periódicamente. Las muestras con un valor superior o inferior al punto de corte tras el reanálisis fueron consideradas como un resultado alterado. En los casos con alta sospecha de que la alteración se debiera a una interferencia o de que se tratara de una alteración transitoria leve, se solicitó una nueva muestra para observar la evolución del resultado. Los pacientes con

un perfil claramente alterado se derivaron a una de las cuatro unidades clínicas de seguimiento (UCS) pertenecientes a los siguientes centros: Hospital Universitario 12 de Octubre, Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario Niño Jesús y Hospital Universitario Ramón y Cajal, donde se evaluó clínicamente al sujeto y se solicitaron la confirmación bioquímica y el estudio molecular. Las pruebas de confirmación diagnóstica se realizaron en el Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares de la Universidad Autónoma de Madrid.

En esta evaluación no hemos incluido los recién nacidos que presentaban alteraciones en el cribado debido a alteraciones maternas (deficiencia de vitamina B12, deficiencia de transportador de carnitina, metilcrotonilglucosuria, etc.) y que condujeron en algunos casos a un diagnóstico de la madre.

Cálculos estadísticos. Los cálculos de medias, medianas, percentiles y desviación típica, así como la significación estadística, se realizaron utilizando el software STATA v15.1. Se consideraron estadísticamente significativos los resultados con $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se realizó el cribado a un total de 592.822 recién nacidos. De ellos, 901 (0,15%) obtuvieron un resultado alterado y fueron derivados para confirmación y seguimiento a las UCS. Se derivaron 463 (51,4%) recién nacidos de sexo masculino y 438 (48,6%) de sexo femenino. La media del peso al nacimiento de los casos remitidos fue de $3.072,4 \pm 625,8$ g y la media de la edad gestacional al nacimiento fue de $38,3 \pm 2,8$ semanas. Un 16,4% de los casos remitidos fueron niños nacidos pretérmino (<37 semanas de gestación) o con bajo peso (<2.500 g). La mediana de las horas de vida en la toma de muestra fue de 48 horas, siendo el percentil 95 de 312 horas.

En 69 casos (7,7%) la primera toma no fue válida debido a causas diversas: mala calidad de la muestra (10 casos con muestra sobresaturada y 15 con muestra insuficiente), toma precoz de la muestra (3 casos), transfusión previa (18 casos) o interferencia por nutrición parenteral (23 casos). Si consideramos únicamente los casos en los que finalmente se diagnosticó un ECM, esta proporción fue menor (3,90%). La mediana de la edad en el momento de la derivación fue de 10 días (rango intercuartil: 8-27 días).

Respecto a las sospechas diagnósticas (riesgo elevado) por las que se derivaron los casos, las más frecuentes fueron acidemias metilmalónica (MMA) y propiónica (PA) en un 21,4% (193/900), deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) en un 17,3% (156/900), fenilcetonuria/hiperfenilalaninemia (PKU/HFA) en un 13,1% (118/900) y deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD) en un 12,4% (112/900) (tabla 2). Las sospechas de MMA y de PA se han considerado conjuntamente a efectos de cribado neonatal debido a que no se pueden distinguir por emplearse los mismos marcadores para la detección de ambas acidemias. Uno de los casos se encontraba sin diagnóstico definitivo por lo que no se tuvo en cuenta en los cálculos presentados.

El estudio molecular se realizó en aquellos pacientes remitidos en los que se confirmó la alteración bioquímica, diagnosticándose 230 casos correspondientes a 30 ECM diferentes. Se obtuvo, por tanto, una prevalencia al nacimiento de 1:2.577 para el total de ECM detectados y un valor predictivo positivo (VPP) del 25,6% (1:2.935 y 22,4%, respectivamente, si excluimos las enfermedades que no eran objetivo de detección en el programa de cribado). Al evaluar los casos confirmados según el kit utilizado, NeoBase™ o NeoBase™ 2, se obtuvo un VPP de 24,5% con el primero y 33% con el segundo. La tabla 2 muestra las prevalencias al

Tabla 2
Casos derivados a las UCS y confirmados para cada ECM⁽¹⁾.

Sospecha diagnóstica	Casos derivados	Porcentaje (%)	Casos confirmados	Prevalencia al nacimiento	VPP (%)
CUD	85	9,4	12	1:49.402	14,3
GA-1	34	3,8	12	1:49.402	35,3
HMG	79	8,8	1	1:592.822	1,3
IVA	18	2,0	0	-	0
BKTD	2	0,2	0	-	0
LCHADD	11	1,2	2	1:296.411	18,2
MCADD	111	12,4	45	1:13.174	40,2
MMA	193	21,4	11	1:53.893	8,3
PA			5	1:118.564	
MSUD	20	2,2	4	1:148.206	20,0
OTROS	45	5,1	28	-	-
PKU/HFA	118	13,1	92	1:6.444	78,0
TYR-I	27	3,0	3	1:197.607	11,1
VLCADD	156	17,3	15	1:37.051	9,6
TOTAL	900	100	230	1:2.577	25,5

CUD: deficiencia de transportador de carnitina; GA-1: acidemia glutárica de tipo I; HMG: acidemia 3-hidroxi-3-metilglutárica; IVA: acidemia isovalérica; BKTD: deficiencia de beta-cetotilasa; LCHADD: deficiencia de 3-hidroxiacil CoA-deshidrogenasa de cadena larga; MCADD: deficiencia de acilCoA-deshidrogenasa de cadena media; MMA/PA: acidemia metilmalónica y acidemia propiónica; MSUD: enfermedad de la orina de jarabe de arce; OTROS: enfermedades no incluidas en el cribado neonatal de la Comunidad de Madrid; PKU/HFA: fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia; TYR-I: tirosinemia de tipo I; VLCADD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga.

(1) Se ha eliminado de los cálculos un caso sin diagnóstico definitivo.

nacimiento y el VPP individuales para cada enfermedad. El estudio molecular se encontraba pendiente en 4 casos.

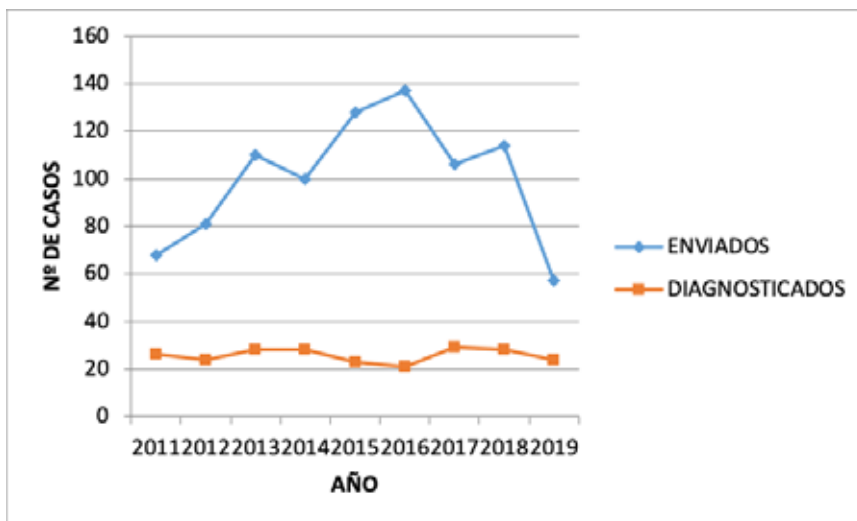
El número de casos diagnosticados se mantuvo con poca variación durante el periodo del estudio, entre 21 y 29 casos anuales. Por el contrario, se observó una tendencia ascendente en el número de casos enviados, truncada con una

gran disminución en el último año de la serie, coincidiendo con el uso del kit NeoBase™ 2 (figura 1).

En el periodo de tiempo del estudio se detectó al menos un caso en 11 de las 13 enfermedades objetivo del programa mediante MS/MS, excepto en acidemia isovalérica y déficit de beta-cetotilasa en las que no se detectó ningún caso.

Figura 1
Evolución de casos enviados con sospecha a las UCS.

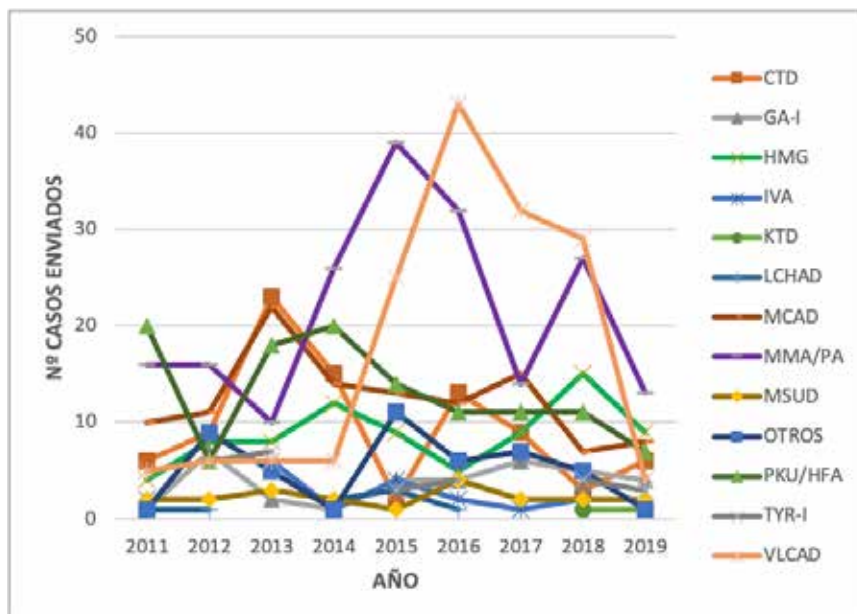
a) Número de casos enviados y diagnosticados por año.



(1) El año 2011 recopila datos desde marzo.

(2) En el año 2019 no se han considerado 1 caso pendiente aún de diagnóstico.

b) Número de casos enviados por sospecha y por año.



Además, se detectaron y confirmaron 28 casos con diagnósticos distintos a las 13 enfermedades incluidas en el programa (tabla 2).

Respecto a las aminoacidopatías, se confirmaron 92 hiperfenilalaninemias (54 hiperfenilalaninemias benignas, 33 fenilketonurias clásicas, 3 defectos en DNAJC12 y 2 primapterinurias). También se detectaron 3 casos de tirosinemia de tipo I, 1 caso de tirosinemia de tipo III, 4 casos de enfermedad de la orina de jarabe de arce (MSUD), 2 deficiencias de BCAT-2, 6 hipermetioninemias, 2 homocistinurias, 1 cistinuria, 3 casos de citrulinemia y 1 deficiencia de ornitintrascarbamilasa (OTC).

Dentro del grupo de defectos del metabolismo de los ácidos grasos las alteraciones más frecuentes fueron MCADD con 45 casos, 15 de VLCADD y 12 casos de deficiencia de transportador de carnitina. También se detectaron 2 casos de LCHADD, 1 deficiencia múltiple en acil-CoA deshidrogenasa (MADD), 2 deficiencias de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT-II) y 1 deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa A1 (CPT-A1).

Los casos confirmados de acidemias orgánicas fueron 12 acidemias glutáricas de tipo I (GA-1), 4 acidemias metilmalónicas aisladas (2 MUT-, 1 cblA y 1 cblB), 7 acidemias metilmalónicas con homocistinuria (6 cblC y 1 cblD), 5 acidemias propiónicas, 8 metilcrotonilglicinurias y 1 deficiencia de HMG-CoA liasa.

Sólo 15 pacientes (7%) presentaban manifestaciones clínicas en el momento en que se recibió el resultado del cribado (1 deficiencia de MCAD, 1 deficiencia de LCHAD, 4 PA, 1 deficiencia de CPT-II, 3 MMA, 3 MSUD, 1 deficiencia de OTC y 1 tirosinemia tipo I). Cuatro pacientes fallecieron debido a su patología metabólica (1 citrulinemia, 1 deficiencia de LCHAD, 1 PA y 1 deficiencia de OTC).

En el periodo evaluado se detectaron dos falsos negativos. El primero (mujer, nacida a las 41 semanas de gestación y 3.700 g de peso) fue un caso de MCADD con un valor moderadamente alto de C8-carnitina (0,36 $\mu\text{mol/L}$) en la primera muestra tomada a las 48 horas de vida, que presentó una gran disminución en una segunda muestra obtenida a los 32 días de vida (0,18 $\mu\text{mol/L}$) con una ratio C8/C10 que se mantuvo normal en ambas muestras (1,20 y 1,19, respectivamente). Aunque a efectos estadísticos de cribado este caso se consideró negativo debido al resultado de los marcadores bioquímicos, el neonato fue sometido a seguimiento desde el nacimiento y diagnosticado al poco tiempo debido a que presentaba historia familiar (hermano mayor afecto de MCADD). El segundo falso negativo (varón, nacido a las 37 semanas de gestación y 3.330 g de peso) fue un caso de GA-1 diagnosticado por la sintomatología clínica a los 8 meses de vida, que presentó un valor normal de C5DC-carnitina (0,07 $\mu\text{mol/L}$). Con el estudio realizado se confirmó que se trataba de un “tipo bajo excretor” para GA-1.

En las tablas 3, 4 y 5 se muestran los resultados obtenidos mediante MS/MS de los principales marcadores de cada enfermedad, comparando los obtenidos en los casos verdaderos positivos con los casos falsos positivos. Se utilizó el test no paramétrico de Mann-Whitney-Wilcoxon para todas las comparaciones. El cálculo para acidemia isovalérica, déficit de beta-cetotilasa, deficiencia de LCHAD y deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa no se realizó por haberse detectado un número bajo o nulo de casos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas para la mayoría de marcadores bioquímicos evaluados excepto para tirosina y ratio tirosina/citrulina para la detección de tirosinemia tipo-I, valina y ratio valina/fenilalanina para MSUD, C14-carnitina para la valoración de VLCADD y C3-carnitina para MMA/PA.

Tabla 3
Comparación de los resultados obtenidos en los principales marcadores seleccionados para la detección de aminoacidopatías.

AMINOACIDOPATIAS		Verdaderos positivos					Falsos positivos					p-valor
		N	Mediana	Rango Intercuartil	Mínimo	Máximo	N	Mediana	Rango Intercuartil	Mínimo	Máximo	
PKU/ HFA	Phe (μmol/L)	92	198,95	133,1-450,1	89,3	1.835,9	26	106,5	91,7-138,3	65,3	503,2	<0,001
	Phe/Tyr	92	3,35	1,88-9,85	1,2	26,9	26	1,9	1,1-2,3	0,6	12,1	<0,001
TYR-I	Succinilacetona (μmol/L)	3	12,9	10,3-13,7	10,3	13,7	24	0,3	0,23-0,49	0,09	2,0	0,0055
	Tyr (μmol/L)	3	152	96,5-198,4	96,5	198,4	24	343,8	263,8-463,8	33,1	1140	n.s.
	Tyr/Cit	3	8,5	5,2-15,7	5,2	15,7	24	26,7	13,4-34,5	3,1	77,5	n.s.
MSUD	XLeu (μmol/L)	4	724,5	320,5-1.242,4	281,9	1.394,7	14	273,5	196,1-358,5	156,7	508,5	0,044
	Val (μmol/L)	4	356,0	196,6-535,9	137,1	615,8	14	240,3	183,2-290,6	131,5	442,0	n.s.
	Val/Phe	4	7,9	4,6-11,1	3,3	12,2	14	3,8	3,7-4,4	2,3	6,1	n.s.
	XLeu/Phe	4	16,1	7,5-25,8	6,8	27,6	14	4,6	4,2-5,4	2,9	7,3	0,0041
	XLeu/Ala	4	4,6	1,9-7,5	1,9	7,7	14	0,9	0,6-1,2	0,4	2,0	0,0056
Phe: fenilalanina; Tyr: tirosina; Cit: citrulina; XLeu: Leucina+Isoleucina+Prolina-OH; Val: Valina; Ala: Alanina; n.s.: no significativo.												

Tabla 4
Comparación de los resultados obtenidos en los principales marcadores seleccionados para la detección de defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos⁽¹⁾.

DEFECTOS DE LA β-OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS		Verdaderos positivos						Falsos positivos				p-valor
		N	Mediana	Rango Intercuartil	Mínimo	Máximo	N	Mediana	Rango Intercuartil	Mínimo	Máximo	
MCADD	C8 (μmol/L)	45	4,15	0,68-10,57	0,13	40,54	66	0,36	0,24-0,50	0,09	11,37	<0,001
	C6 (μmol/L)	45	0,70	0,27-1,60	0,10	4,14	66	0,17	0,13-0,24	0,03	2,21	<0,001
	C10 (μmol/L)	45	0,68	0,38-0,93	0,06	2,61	66	0,45	0,30-0,64	0,04	1,26	0,0045
	C10:1 (μmol/L)	45	0,32	0,15-0,62	0,05	1,27	66	0,10	0,08-0,15	0,03	1,21	<0,001
	C8/C2	45	0,27	0,03-0,47	0,01	2,45	66	0,01	0,01-0,02	0,01	0,41	<0,001
VLCADD	C8/C10	45	10,92	1,53-14,06	0,65	16,29	66	0,81	0,71-1,19	0,47	14,04	<0,001
	C14:1 (μmol/L)	15	1,17	0,59-2,06	0,18	5,02	140	0,64	0,52-0,79	0,36	2,20	0,003
	C14:2 (μmol/L)	15	0,12	0,09-0,23	0,04	0,40	140	0,07	0,06-0,09	0,04	0,22	<0,001
	C14 (μmol/L)	15	0,74	0,42-1,27	0,14	5,33	140	0,55	0,46-0,70	0,20	1,70	n.s.
	C14:1/C16	15	0,40	0,18-0,59	0,13	0,74	140	0,17	0,14-0,23	0,08	0,41	<0,001
CUD	C0 (μmol/L)	12	3,67	3,10-4,47	2,22	5,39	73	4,57	3,77-5,71	1,84	14,73	0,017
	(C0+C2+C3+C16+C18:1+C18)/Cit	12	0,87	0,72-0,98	0,34	6,79	73	1,19	0,91-1,53	0,31	3,01	0,019

Cit = citrulina; n.s.: no significativo.

(1) No se han incluido la enfermedad LCHADD por haberse detectado un número bajo de casos.

Tabla 5 Comparación de los resultados obtenidos en los principales marcadores seleccionados para la detección de acidemias orgánicas ⁽¹⁾ .												
ACIDEMIAS ORGÁNICAS		Verdaderos positivos					Falsos positivos					p-valor
		N	Mediana	Rango Intercuartil	Mínimo	Máximo	N	Mediana	Rango Intercuartil	Mínimo	Máximo	
GA-I	C5DC+C6OH (µmol/L)	12	2,47	0,88-4,46	0,40	5,68	22	0,43	0,29-0,53	0,17	1,12	<0,001
	(C5DC+C6OH)/C5OH	12	25,99	5,15-29,23	3,08	32,31	22	2,11	1,03-3,92	0,67	10,18	<0,001
	(C5DC+C6OH)/C8	12	56,04	16,22-108,5	8,0	133,3	22	5,10	4,00-9,22	1,80	25,00	<0,001
	(C5DC+C6OH)/C16	12	0,94	0,29-1,80	0,14	2,96	22	0,13	0,08-0,31	0,04	1,21	<0,001
MMA/PA	C3 (µmol/L)	16	8,71	6,40-11,17	2,78	14,4	177	6,18	4,01-9,25	1,29	20,0	n.s.
	C3/C2	16	0,48	0,29-0,88	0,20	2,03	177	0,20	0,17-0,23	0,09	0,67	<0,001
	C3/C16	16	3,09	2,13-4,41	1,48	7,25	177	1,87	1,32-2,75	0,60	7,50	<0,001
	C3/Met	16	0,70	0,37-1,33	0,23	2,22	177	0,35	0,24-0,48	0,04	1,61	<0,001
	C16:1OH+C17 (µmol/L)	16	0,13	0,07-0,23	0,02	0,46	177	0,04	0,03-0,05	0,01	0,15	<0,001
Met: metionina; n.s.: no significativo. (1) No se han incluido las enfermedades IVA, BKTD y HMG por haberse detectado un número bajo o nulo de casos.												

DISCUSIÓN

En este trabajo describimos y evaluamos los resultados obtenidos en el cribado neonatal de ECM mediante MS/MS en la Comunidad de Madrid. El número de enfermedades incluidas como objetivo de detección se puede considerar medio si se compara con otros programas de cribado del resto de España y Europa^(6,9,10,11,12) y con el panel uniforme recomendado de cribado en Estados Unidos⁽¹³⁾. Al tratarse de enfermedades raras, el gran tamaño de la población analizada aporta gran valor a los resultados obtenidos.

El cribado llevado a cabo en nuestra población ha permitido el diagnóstico de 230 casos de 30 ECM distintos, de los cuales 11 no estaban incluidos como objetivo de detección del programa de cribado neonatal de la Comunidad de Madrid. Entre estos casos se incluyen algunos correspondientes a enfermedades descritas recientemente con muy pocos casos publicados en la literatura, como la hiperfenilalaninemia debida a mutaciones en el gen DNAJC12^(14,15) y la deficiencia de BCAT-2⁽¹⁶⁾.

El porcentaje de primeras muestras no válidas de los casos en que se confirmó el diagnóstico de un ECM fue algo elevado, aunque prácticamente idéntico al que se suele obtener cada año para el total de recién nacidos cribados en nuestro programa. Sin embargo, si tenemos en cuenta todos los casos enviados, este porcentaje es aproximadamente el doble. Esto se puede explicar por el hecho de que un gran porcentaje de estos casos que finalmente resultaron ser falsos positivos corresponden a niños nacidos prematuros, hospitalizados, sometidos a transfusión, con nutrición parenteral o con tratamientos que presentan mayor probabilidad de dar un resultado anómalo en el cribado neonatal⁽¹⁷⁾. En concreto, el porcentaje de casos prematuros o con bajo peso fue del 14,1% en los falsos positivos respecto al 9,1% en los casos confirmados.

Las enfermedades más frecuentes en nuestra población son las correspondientes al grupo de las aminoacidopatías. A nivel individual, las enfermedades con mayor prevalencia al nacimiento fueron las distintas formas de hiperfenilalaninemia (especialmente fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia benigna, prevalencia global: 1:6.444) y la deficiencia de MCAD (prevalencia: 1:13.174), coincidiendo con lo ya descrito por otros autores en trabajos similares al nuestro en cuanto a número de neonatos estudiados y situación geográfica^(9,10,11,12,18,19). Entre ambas suponen el 59% de los casos diagnosticados. El resto de enfermedades presentaron una prevalencia al nacimiento inferior a 1:40.000. En dos de las enfermedades incluidas como objetivo del cribado, acidemia isovalérica y deficiencia de beta-cetotiolasa, no se diagnosticó ningún caso. Esto resulta especialmente llamativo en la acidemia isovalérica, para la que se enviaron 18 casos sospechosos a las UCS sin que se confirmase ninguno de ellos. La gran mayoría de dichos casos se asoció al tratamiento con cefditoren pivoxilo de una infección materna poco antes del parto⁽²⁰⁾.

La mayoría de los casos se beneficiaron del diagnóstico en fase presintomática. Entre los casos que presentaban manifestaciones clínicas, cuando se informó el resultado del cribado, la mitad de ellos fueron diagnósticos de acidemia propiónica o acidemia metilmalónica. Aun así, el cribado neonatal de estos casos aportó un beneficio al orientar el diagnóstico en la mayoría de ellos, ya que las manifestaciones de los ECM suelen ser muy inespecíficas^(21,22).

El número de casos diagnosticados de ECM se mantuvo prácticamente constante a lo largo del estudio. No ocurre lo mismo con el número de casos con sospecha de ECM enviados a las UCS, que experimentó una tendencia ascendente hasta el año 2018 con la consiguiente reducción del VPP. Como posible explicación, esta disminución del VPP podría deberse

a un aumento de interferencias que afecten a las muestras dando lugar a un aumento de falsos positivos: prematuridad, nutrición parenteral, medicación, tratamiento de la madre antes del parto, hiperbilirrubinemia, deficiencia materna de vitamina B12, entre otros. En nuestra casuística, entre estas posibles causas hemos podido descartar un aumento de la prematuridad a lo largo del periodo estudiado, ya que no hemos encontrado una correlación significativa entre el peso medio anual de los casos falsos positivos y el VPP (datos no aportados). Sin embargo, al analizar el número de casos enviados a las UCS por enfermedad y año, observamos que hubo un aumento de los casos con sospecha de MMA/PA y de VLCADD que coincide con la subida total de número de casos especialmente en el periodo 2015-2018. Este hecho podría deberse a la utilización de un punto de corte demasiado bajo en determinados analitos. No obstante, en 2019 esta tendencia se rompe de forma brusca con una mejora del VPP del 70%. En agosto de 2018 se sustituyó el kit Neobase™ por el Neobase™ 2 del mismo proveedor. Es posible que dicho cambio explique esta bajada en el número de casos enviados, aunque creemos que es necesario ampliar el número de casos analizados con este último, el kit Neobase™ 2, para confirmar si esta tendencia se mantiene en el tiempo. En general, exceptuando los años 2015 y 2016, hemos obtenido un VPP >20% y una tasa de falsos positivos <0,3% así como una tasa de detección <1:3.000, valores que son considerados por algunos autores como evidencia de calidad analítica⁽²³⁾.

Podemos considerar que la sensibilidad del programa es alta, al haberse detectado únicamente dos falsos negativos de cribado. No obstante, es posible que haya más casos de los que no haya constancia en el programa de cribado neonatal por traslado del niño a otro territorio, por ausencia de diagnóstico o por no haber sido informado.

Respecto al análisis de los marcadores bioquímicos, la mayoría de ellos resultan significativamente más elevados en los casos confirmados respecto a los falsos positivos. Es destacable que el marcador principal para las acidemias metilmalónica y propiónica, C3-carnitina, no es útil para diferenciar ambos grupos de pacientes, en cambio, sí se obtienen diferencias significativas con las ratios C3/C2, C3/metionina, C3/C16 y con C161:OH+C17. La baja sensibilidad de C3-carnitina está ampliamente descrita en la literatura⁽²⁴⁾, pues es un marcador que presenta gran cantidad de interferencias (prematuridad, hiperbilirrubinemia, deficiencia de vitamina B12), por lo que está establecida la necesidad de utilizar pruebas de segundo nivel o de marcadores secundarios (C3/C2, C17)^(25,26) para reducir la tasa de falsos positivos e incluso para el seguimiento de los pacientes⁽²⁷⁾.

Una posible limitación de este estudio es que se ha asumido una cobertura del programa de cribado del 100% de todos los niños nacidos en la Comunidad de Madrid, lo cual no podemos asegurar por no disponer de datos del número total de niños nacidos en el territorio. En este sentido, hay que tener en cuenta que la población incluida en el estudio no se corresponde necesariamente con los hijos de madres que viven en la Comunidad de Madrid, ya que a ella acuden numerosas mujeres de otras comunidades a dar a luz, al igual que algunas residentes de nuestra comunidad tienen el parto en otra comunidad autónoma.

Además, en el periodo incluido en el estudio, se han utilizado dos kits distintos que no miden necesariamente igual la concentración de cada analito. Debido al escaso número de casos detectados en algunas de las enfermedades, en la estadística de casos de cada una de ellas no hemos distinguido los detectados con el kit Neobase™ de aquellos otros detectados con el kit Neobase™ 2, lo cual probablemente afecte a

la descripción estadística de los marcadores correspondientes a cada uno de ellos.

En conclusión, en la Comunidad de Madrid se viene llevando a cabo el cribado neonatal ampliado de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS desde el año 2011. A lo largo de 9 años se han detectado numerosos casos de las enfermedades incluidas como objetivo del programa, con un valor predictivo positivo global aceptable, aunque diferente para cada enfermedad. Las enfermedades con mayor prevalencia al nacer son las esperadas para nuestra población. La gran mayoría de casos se detectó en situación presintomática, lo que permitió que se beneficiasen de un tratamiento precoz. Los resultados obtenidos confirman la utilidad del cribado neonatal de este tipo de enfermedades como programa de salud pública.

AGRADECIMIENTOS

Queremos hacer una mención especial a la Dra. Elena Dulín Íñiguez como directora del laboratorio de Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid desde su fundación, incluyendo el periodo en el que se implementó el cribado ampliado para la detección de ECM en la Comunidad de Madrid. También deseamos transmitir nuestro agradecimiento al personal administrativo y técnico de los laboratorios de Cribado Neonatal y del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, que ha realizado las pruebas de cribado y diagnósticas para la detección precoz de estas enfermedades. E igualmente al personal de Enfermería de las maternidades y unidades de Neonatología de todos los hospitales de la Comunidad de Madrid y de las unidades clínicas de seguimiento, que ha llevado a cabo la toma de muestras y ha participado en la atención de los casos sospechosos y confirmados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med*. 2019;21:102-106.
2. Garg U, Dasouki M. Expanded newborn screening of inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry: clinical and laboratory aspects. *Clin Biochem*. 2006;39:315-332.
3. 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;86:317-319.
4. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis*. 1990;13:321-324.
5. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJC *et al*. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol*. 2015;39:171-187.
6. Programas de Cribado Neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento consenso. Real Patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Sanidad y Política Social, 2010.
7. Castiñeiras DE, Couce ML, Marín JL, González-Lamuño D, Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. *An Pediatr (Barc)*. 2019;91:128.e1-128.e14.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry; Approved Guideline. CLSI document NBS04-AEd2. Wayne, PA: CLSI, 2017.
9. Juan-Fita MJ, Egea-Mellado JM, González-Gallego I, Moya-Quiles MR, Fernández-Sánchez A. Cribado neonatal

- ampliado en la Región de Murcia. Experiencia de tres años. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:566-571.
10. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, Osório RV. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Dec;33 Suppl 3:S133-138.
11. La Marca G, Malvagía S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31:S395-404.
12. Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, Boutsini M, Biti S, Papadopoulos K. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33:S341-348.
13. Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, Rinaldo P, Howell RR and American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system--executive summary. *Pediatrics*. 2006;117:S296-230.
14. Anikster Y, Haack TB, Vilboux T, Pode-Shakked B, Thöny B, Shen N *et al*. Biallelic mutations in DNAJC12 cause hyperphenylalaninemia, hystonia, and intellectual disability. *Am J Hum Genet*. 2017;100:257-266.
15. Gallego D, Leal F, Gámez A, Castro M, Navarrete R, Sanchez-Lijarcio O *et al*. Pathogenic variants of DNAJC12 and evaluation of the encoded cochaperone as a genetic modifier of hyperphenylalaninemia. *Hum Mutat*. 2020;41:1329-1338.
16. Knerr I, Colombo R, Urquhart J, Morais A, Merinero B, Oyarzabal A *et al*. Expanding the genetic and phenotypic spectrum of branched-chain amino acid transferase 2 deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Sep;42(5):809-817.
17. Kronn D. Navigating Newborn Screening in the NICU: A User's Guide. *NeoReviews*. 2019; 20: e280-e291
18. Shoraka HR, Haghdoost AA, Baneshi MR, Bagherinezhad Z, Zolala F. Global prevalence of classic phenylketonuria based on Neonatal Screening Program Data: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63:34-43.
19. 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.
20. Fernández Ruano ML, Besga García B, Montero Plata A, Dulin Íñiguez E. Falsos positivos en cribado neonatal: elevación de C5-carnitina en neonatos por tratamiento parto con cefditoreno pivoxilo. *Rev Esp Salud Publica*. 2018 Jun 4;92:e201806025.
21. Landau YE, Waisbren SE, Chan LMA, Levy HL. Long-term outcome of expanded newborn screening at Boston children's hospital: benefits and challenges in defining true disease. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40:209-218.
22. Kwon JM. Testing for Inborn Errors of Metabolism. *Continuum (Minneapolis)*. 2018;24:37-56.
23. 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;12:255-261.
24. Lindner M, Ho S, Kölker S, Abdoh G, Hoffmann GF, Burgard P. Newborn screening for methylmalonic acidurias--optimization by statistical parameter combination. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31:379-385
25. Monostori P, Klinké G, Richter S, Baráth Á, Fingerhut R, Baumgartner MR *et al*. Simultaneous determination of 3-hydroxypropionic acid, methylmalonic acid and methylcitric acid in dried blood spots: Second-tier LC-MS/MS assay for newborn screening of propionic acidemia, methylmalonic acidemias and combined remethylation disorders. *PLoS One*. 2017;12:e0184897.

26. Malvagia S, Haynes CA, Grisotto L, Ombrone D, Funghini S, Moretti E *et al.* Heptadecanoylcarnitine (C17) a novel candidate biomarker for newborn screening of propionic and methylmalonic acidemias. *Clin Chim Acta*. 2015 Oct 23;450:342-348.
27. Stanescu S, Belanger-Quintana A, Fernández-Felix BM, Pérez-Cerdá C, Merinero B, Ruiz-Salas P *et al.* Long-term follow-up with filter paper samples in patients with propionic acidemia. *JIMD Reports*. 2020;1–8.

CRIBADO NEONATAL

ARTÍCULOS SOBRE ASPECTOS ESPECÍFICOS DE LOS PROGRAMAS

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 5 de octubre de 2020
Aceptado: 26 de octubre de 2020
Publicado: 16 de diciembre de 2020

IMPACTO DE LA INCLUSIÓN DE PRUEBAS DE SEGUNDO NIVEL EN EL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE CATALUÑA Y EN OTROS PROGRAMAS INTERNACIONALES

Sonia Pajares García (1,2), Rosa M^a López Galera (1,3), Jose Luis Marín Soria (1), Ana Argudo Ramírez (1), Jose Manuel González de Aledo-Castillo (1), Antonia Ribes Rubió (1,2,3), Blanca Prats Viedma (4), Laia Asso Ministral (4) y Judit García-Villoria (1,2,3)

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

(2) Ciber de Enfermedades Raras (CIBERER). España.

(3) Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. España.

(4) Servicio de Salud Maternoinfantil. Subdirección General de Promoción de la Salud. Agencia de Salud Pública de Cataluña. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya. Barcelona. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: Los programas de cribado neonatal (PCN) han experimentado un gran avance cualitativo debido a la implementación de la espectrometría de masas en tándem. Sin embargo, las pruebas utilizadas dan lugar a falsos positivos (FP) generando una excesiva solicitud de segundas muestras con la consiguiente ansiedad de las familias. Con el fin de evitar este problema diversos programas han desarrollado pruebas de segundo nivel (2TT).

Métodos: En este artículo se presenta nuestra experiencia en la implementación de 2TT en el PCN de Cataluña, así como en otros programas internacionales.

Resultados: Desde el año 2004 hasta la actualidad se han desarrollado pruebas de 2TT para más de 30 enfermedades. La utilización de 2TT ayuda a disminuir la tasa de FP y aumentar el valor predictivo positivo (VPP). En el PCN de Cataluña, la implementación de 2TT para la detección de acidemias metilmalónicas y propiónica, homocistinurias, jarabe de arce y citrulinemia, ha conseguido aumentar el VPP a un 95% y disminuir la tasa de FP a menos del 0,01%. En la fibrosis quística la aplicación de 2TT aumenta ligeramente el VPP pero con disminución significativa de la solicitud de segundas muestras y de los casos referidos a las unidades clínicas.

Conclusiones: La introducción de los 2TT en los PCN permite reducir considerablemente los FP, disminuye el número de muestras solicitadas, así como la ansiedad y el estrés de las familias, a la vez que se reducen los costes hospitalarios y se aumenta el VPP, mejorando notablemente la eficiencia de los PCN.

Palabras clave: Cribado neonatal, Marcador de segundo nivel (2TT), Espectrometría de masas, Inmunoanálisis, Enfermedades metabólicas hereditarias, Fibrosis quística, Enfermedades lisosomales, X-ALD, Hiperplasia suprarrenal congénita, Inmunodeficiencia combinada grave.

ABSTRACT

Impact of the inclusion of second-tier tests in the newborn screening program of Catalonia and in other international programmes

Background: Newborn screening programmes (NBSP) have experienced a qualitative breakthrough due to the implementation of tandem mass spectrometry. However, the tests used give rise to false positives (FP) generating an excessive request for second samples with the consequent anxiety of the families. In order to avoid this problem several programmes have developed second-tier tests (2TT).

Methods: This article presents our experience in the implementation of 2TT in the NBSP of Catalonia, as well as in other international programmes.

Results: From 2004 to the present, 2TT tests have been developed for more than 30 diseases. The use of 2TT helps to decrease the FP rate and increase the positive predictive value (PPV). In the NBSP of Catalonia, the implementation of 2TT for the detection of methylmalonic and propionic acidemias, homocystinurias, maple syrup disease and citrullinaemia, has managed to increase the PPV to 95% and decrease the PF rate to less than 0.01%. In cystic fibrosis, the application of 2TT slightly increases PPV but with a significant decrease in the request for second samples and in the number of cases referred to clinical units.

Conclusions: The introduction of 2TT in the NBSP allows to reduce considerably the FP, decreases the number of requested samples, as well as both anxiety and stress of the families, at the same time that the hospital costs are reduced and the PPV is increased, improving notably the efficiency of the NBSP.

Key words: Newborn screening, Second-tier test, Mass spectrometry, Immunoassay, Inherited metabolic diseases, Cystic fibrosis, Lysosomal diseases, X-ALD, Congenital adrenal hyperplasia, Severe combined immunodeficiency.

Correspondencia:

Judit García Villoria

Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular

Hospital Clínic de Barcelona

C/ Mejía Lequerica, s/n

Edificio Helios III, planta baja

08028 Barcelona, España

jugarcia@clinic.cat

Cita sugerida: Pajares García S, López Galera RM, Marín Soria JL, Argudo Ramírez A, González de Aledo-Castillo JM, Ribes Rubió A, Prats Viedma B, Asso Ministral L, García-Villoria J. Impacto de la inclusión de pruebas de segundo nivel en el programa de cribado neonatal de Cataluña y en otros programas internacionales. Rev Esp Salud Pública. 2020; 94: 16 de diciembre e202012158.

INTRODUCCION

El Cribado Neonatal (CN) es un programa de prevención secundaria en salud pública, dirigido a identificar precozmente los recién nacidos (RN) afectados por determinadas enfermedades, con el fin de realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado para prevenir complicaciones y secuelas adicionales, además de garantizar una mejor calidad de vida en el RN.

El primer programa de cribado neonatal (PCN) universal se inició en Massachusetts en 1963 con la detección de la fenilcetonuria (PKU) y diversos países comenzaron a partir de entonces a establecer sus propios programas.

En los años 90, los PCN experimentaron un importante salto cuantitativo y cualitativo con la introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS). Ésta es una técnica analítica que permite la identificación y cuantificación de compuestos en una muestra biológica según la relación masa/carga. Esta metodología fue uno de los factores desencadenantes de la revisión y expansión de los PCN en todo el mundo, ya que permitía la medición simultánea de varios metabolitos y en consecuencia, la detección de varias enfermedades en una misma muestra y en un único análisis^(1,2). Además, la espectrometría de masas ha permitido la medida de relaciones entre varios analitos, mejorando así la especificidad del cribado⁽³⁾. Por esta razón esta técnica se utiliza actualmente en muchos PCN⁽⁴⁾.

Desde entonces, el alcance de los PCN ha seguido ampliándose de manera rápida hacia diferentes grupos de enfermedades tomando un papel importante, cada vez más, en la detección de entidades que pueden causar muerte prematura y que disponen de un tratamiento.

Sin embargo, igual que otras técnicas analíticas de laboratorio, las pruebas utilizadas en

los PCN también generan falsos positivos (FP). Por ello, en algunos laboratorios se han desarrollado segundos marcadores o pruebas de segundo nivel (del inglés *second tier-test* o 2TT), que se realizan en la primera muestra de sangre impregnada en papel del RN. La utilización de un 2TT permite, por un lado, disminuir el punto de corte (*cut-off*) del marcador primario y, en consecuencia, reducir al mínimo el número de falsos negativos (FN). Por otro lado, evita la solicitud de segundas muestras, disminuye la tasa de falsos FP y por ende, el número de RN referidos a las unidades clínicas de referencia (UCR), lo que implica un menor estrés y ansiedad familiar, así como una reducción de los costes derivados.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este artículo se presenta la experiencia de la implementación de los 2TT en primera muestra de sangre impregnada en papel en el PCN de Cataluña y una revisión de los 2TT utilizados en los PCN a nivel internacional.

Los 2TT se analizan en la muestra inicial tras la alteración de uno o varios marcadores primarios concretos. Existen dos categorías de 2TT: valoración del mismo analito identificado en el cribado inicial utilizando una metodología con mayor sensibilidad y especificidad o bien la valoración de otros marcadores más específicos no detectables en la prueba inicial.

La mayoría de 2TT analizados mediante MS/MS se realiza por un procedimiento con separación cromatográfica previa. Por otro lado, también hay que tener presente otras técnicas de análisis de 2TT como la inmunofluorescencia o la biología molecular.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El PCN de Cataluña se inició con la detección de la fenilcetonuria en el año 1969. En el año

1982 se amplió el programa con la detección del hipotiroidismo congénito y en el año 1999 se incorporó la detección de fibrosis quística.

En el año 2013, el cribado se amplió con la incorporación de 19 enfermedades metabólicas hereditarias mediante MS/MS. Dada la experiencia previa de otros PCN^(5,6,7,8), se consideró necesario incluir, desde su inicio, pruebas de 2TT en nuestro programa, con el fin de optimizar la eficiencia del mismo.

1) 2TT en sangre impregnada en papel para las enfermedades metabólicas hereditarias.

1.1) Acidurias orgánicas

1.1.1) 2TT para el aumento de propionilcarnitina (C3)

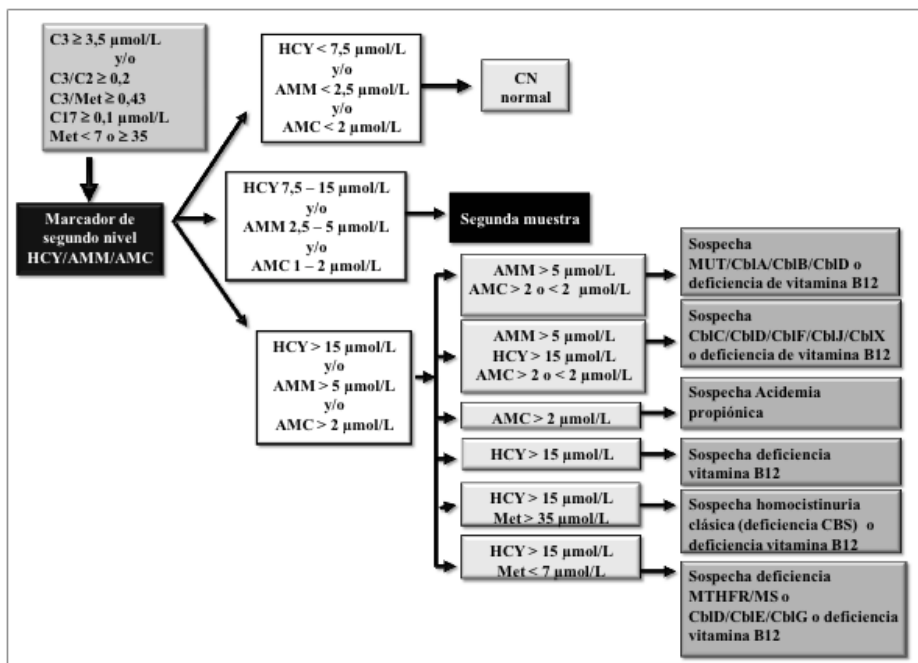
El incremento de C3 es el parámetro que genera mayor número de FP en el CN expandido. La especificidad analítica para este metabolito es relativamente baja para la detección de acidemia propiónica y acidemia metilmalónica con y sin homocistinuria, así como para los defectos de biotinidasa o de holocarboxilasa sintetasa, por lo que es necesaria la implementación de 2TT con la valoración de metabolitos más específicos para estas entidades. Las pruebas de 2TT que utilizan la mayoría de PCN incluyen la valoración de los ácidos metilmalónico (AMM), 3-hidroxipropiónico, metilcítrico (AMC) y de homocisteína (HCY) mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS)^(5,6,7,8,9,10).

En el PCN de Cataluña, en el año 2015, se incluyó como prueba de 2TT el análisis simultáneo de AMM, AMC y HCY mediante ultracromatografía líquida (UPLC)-MS/MS. Se aplica la prueba de 2TT en la muestra inicial de los RN que presentan una alteración del marcador primario: incremento de C3, heptadecanoilcarnitina (C17), metionina (Met) baja, o elevada y/o alteración de las ratios relacionadas

(C3/acetilcarnitina (C2) y C3/Met), ver [figura 1](#). Incluir esta estrategia nos permitió disminuir el *cut-off* de C3 a 3,5 $\mu\text{mol/L}$ evitando en lo posible el número de FN. Se decidió aplicar dicho valor en base a nuestra experiencia, debido a un FN de acidemia metilmalónica con homocistinuria tipo CblC, cuando se aplicaba un *cut-off* de 4,5 $\mu\text{mol/L}$. En la [tabla 1](#) se puede observar que nuestro programa tiene el *cut-off* de C3 más bajo en comparación con el resto, y en consecuencia, es el que tiene un mayor número de RN para aplicar 2TT: 14.831 recién nacidos (4,3%) de los 334.140 analizados durante el periodo 2015-noviembre 2019, mientras que en otros programas se realizan las pruebas de 2TT sobre un 0,2% de los RN. Con esta estrategia en 14.498 muestras no se encontraron alteraciones, evitando solicitar una segunda muestra en el 98% de los casos, reduciendo así la ansiedad y el estrés de las familias. Por otro lado, se ha disminuido notablemente la tasa de FP de un 4,1% a un 0,005% y se ha aumentado el valor predictivo positivo (VPP) del 1,4% a un 92% ([tabla 1](#)), resultados similares a los obtenidos en otros PCN^(6,8). En este periodo de tiempo se refirieron 233 RN a la UCR y se confirmó el diagnóstico en 213 pacientes, incidencia 1:1.568, (18 fueron FP y en 2 casos no se pudo localizar a la familia). Los diagnósticos confirmados fueron de 5 acidemias propiónicas (incidencia 1:66.828), 8 acidemias metilmalónicas sin homocistinuria con mutaciones en los siguientes genes: 4 *MUT*, 1 *MMAA*, 1 *MMAB*, 1 *ACSF3*, 1 *SUCLA2*, con una incidencia de 1:41.767, 3 acidemias metilmalónicas con homocistinuria con mutaciones en estos genes: 2 *MMACHC* y 1 *CD320*, con una incidencia de 1:167.070 y 193 casos con deficiencia de vitamina B12 adquirida (incidencia 1:1.731), es decir de causa no genética, que también se beneficiaron del programa.

En resumen, tal como se muestra en la [tabla 1](#), la aplicación de 2TT disminuye considerablemente el número de FP y aumenta el VPP en todos los PCN.

Figura 1
Algoritmo diagnóstico para la detección de las acidemias metilmalónicas, acidemia propiónica y homocistinuria en el Programa de Cribado Neonatal de Cataluña.



AMC: ácido metilcitrónico; AMM: ácido metilmalónico; C3: propionilcarnitina; C2: acetilcarnitina; C17: heptadecanoilcarnitina; CBS: cistationina-β-sintasa; CN: cribado neonatal; HCY: homocisteína; Met: metionina; MS: metionina sintasa; MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa; MUT: metilmalonil-CoA mutasa; CblA: acidemia metilmalónica tipo CblA; CblB: acidemia metilmalónica tipo CblB; CblC: acidemia metilmalónica con homocistinuria tipo CblC; CblD: acidemia metilmalónica con o sin homocistinuria tipo CblD; CblF: acidemia metilmalónica con homocistinuria tipo CblF; CblJ: acidemia metilmalónica con homocistinuria tipo CblJ; CblX: acidemia metilmalónica con homocistinuria tipo CblX; CblE: homocistinuria por defecto del metabolismo de cobalamina; CblG: homocistinuria por defecto del metabolismo de cobalamina.

Tabla 1 Impacto de los segundos marcadores para la detección de acidurias orgánicas mediante MS/MS en los Programas de Cribado Neonatal.									
Marcador primario	Programa de cribado	Cut-off (µM)	Nº del RN del estudio	Nº o % de RN que se aplica 2TT	2TT (método)	Tasa FP sin 2TT %	Tasa FP con 2TT %	VPP sin 2TT %	VPP con 2TT %
Aumento de C3: Propionilcarnitina	Toscana (Italia)	5,6	67.586	124 (0,18%)	3-hidroxi propiónico y metilmalónico (LC-MS/MS)	0,17	0	4	100 (6)
	Minnesota (EEUU)	5,25 (4)	176.819	3.556 (2,01%)	Ácidos metilmalónico, 2-metilcitrónico y homocisteína (LC-MS/MS)	0,049	0,009	11	37 (60) (5,7)
	Fukui (Japón)	3,6	65.000	16 (0,024%)	Ácido metilmalónico (GC-MS)	0,018	0	25	100 (8)
	Cataluña (España)	3,5	334.140	14.831 (4,3%)	Ácidos metilmalónico, 2-metilcitrónico y homocisteína (UPLC-MS/MS)	4,1	0,005	1,4	92 Datos no publicados
Aumento de C5: Isovaleril o 2-metilbutirilcarnitina	Fukui (Japón)	0,6	146.000	1.065 (0,72%)	Isovalerilglicina (LC-MS/MS)	0,71	0	0,09	100 (8)
	Sheffield (R.Unido)	1	?	33	Isovalerilcarnitina, valerilcarnitina, 2-metilbutirilcarnitina y pivaloilcarnitina (UPLC-MS/MS)	24	8	38	100 (16)
2TT: prueba segundo nivel; FP: falsos positivos; GC-MS: cromatografía de gases-espectrometría de masas; LC-MS/MS: cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas en tándem; UPLC-MS/MS: ultra cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas en tándem; VPP: valor predictivo positivo.									

1.1.2) 2TT para el aumento de isobutiril o butirilcarnitina (C4)

El incremento de C4 es marcador para la detección de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD), de isobutiril-CoA deshidrogenasa (IBCD), de deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasas (MAD) y de encefalopatía con aciduria etilmalónica (ETHE1). Aunque no se especifica en la **tabla 1**, por falta de información poblacional, en Dallas (EE.UU.) aplican la separación de los isómeros: isobutirilcarnitina y butirilcarnitina mediante UPLC-MS/MS, con el fin de diferenciar entre las deficiencias de SCAD e IBCD(11). En la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota (EE.UU.) valoran simultáneamente los ácidos etilmalónico, metilsuccínico, glutárico, 2-hidroxi-glutárico y 3-hidroxi-glutárico mediante LC-MS/MS, lo que permite diferenciar entre las entidades SCAD, ETHE1, aciduria glutárica tipo I y MAD. Recientemente se ha publicado un estudio realizado en California para la detección de la deficiencia de SCAD en el que demuestran que aplicar esta prueba de 2TT antes de realizar el estudio genético, reduce en un 50% los casos referidos a la UCR y mejora el VPP de la detección de la deficiencia SCAD por encima del 75%(12).

Actualmente en Cataluña estamos desarrollando una metodología de 2TT para el aumento de C4. Hasta su implementación, nuestra estrategia se basa en solicitar una segunda muestra de sangre impregnada en papel, para reanalizar el marcador primario y una muestra de orina impregnada en papel para realizar ácidos orgánicos y poder diferenciar entre estas entidades, aunque la única entidad detectada por aumento de C4 que está incluida en nuestro panel es la deficiencia de MAD.

1.1.3) 2TT para el aumento de isovaleril o de 2-metilbutirilcarnitina (C5)

El incremento de C5 es marcador primario para la detección de acidemia isovalérica,

2-metilbutirilglicinuria, la deficiencia de MAD y ETHE1. Sin embargo, esta acilcarnitina también puede verse aumentada con la administración de antibióticos (ya sea en el niño o en la madre) que contienen ácido pivalico en su estructura⁽¹³⁾. Por otro lado, existen cremas para el cuidado del pezón que contienen ésteres de pantotenato, los cuales pueden pasar a la forma neopantotenato en el momento de succionar y detectarse en forma de pivaloilcarnitina⁽¹⁴⁾ dando lugar a FP.

Las pruebas de 2TT mediante LC-MS/MS publicadas para la detección de estas entidades son la valoración de isovalerilglicina⁽⁸⁾ o la separación cromatográfica de isovalerilcarnitina, valerilcarnitina, 2-metilbutirilcarnitina y pivaloilcarnitina^(11,15,16).

En la **tabla 1** se muestra un ejemplo del impacto del uso de los 2TT en algunos países demostrando una mejora en la eficiencia de los PCN.

Actualmente en Cataluña estamos desarrollando una metodología de 2TT para el aumento de C5. Hasta su implementación, se solicita una segunda muestra de orina impregnada en papel, además de una muestra de sangre impregnada en papel, para realizar el análisis de ácidos orgánicos y poder diferenciar entre estas entidades.

1.1.4) 2TT para el aumento de glutarilcarnitina (C5DC)

En Rochester, Minnesota (EE.UU.), la valoración simultánea de los ácidos etilmalónico, metilsuccínico, glutárico, 2-hidroxi-glutárico y 3-hidroxi-glutárico mediante LC-MS/MS, permite diferenciar entre aciduria glutárica tipo I y deficiencia de MAD⁽¹²⁾.

Actualmente en Cataluña estamos desarrollando una metodología de 2TT para el aumento de C5DC, hasta su implementación,

nuestra estrategia se basa en solicitar una segunda muestra de orina impregnada en papel, además de una muestra de sangre impregnada en papel, para analizar ácidos orgánicos y confirmar la orientación diagnóstica.

1.2) Trastornos de los aminoácidos

1.2.1) 2TT para la disminución o el aumento de metionina (Met)

La detección de niveles elevados de Met serían indicativos de una homocistinuria clásica (CBS) o de hipermetioninemia, mientras que la detección de niveles bajos podría ser compatible con un defecto en la remetilación de HCY o en el metabolismo de la vitamina B12. Sin embargo, existen causas inespecíficas que pueden dar lugar a falsas alteraciones de Met, por ello, el uso de 2TT para estos casos resulta de gran interés. En la mayoría de los PCN, al igual que en el nuestro (figura 1), se valora la HCY y AMM mediante HPLC-MS/MS para realizar el diagnóstico diferencial entre homocistinuria aislada y acidemia metilmalónica con homocistinuria^(5,7). Otros programas valoran únicamente la HCY para la detección de CBS⁽¹⁷⁾ o bien todos los aminoácidos mediante LC-MS/MS⁽¹⁸⁾.

En el PCN de Cataluña desde el 2015 hasta noviembre del 2019 se analizaron 334.140 RN, de los cuales 4.297 (1,3%) presentaron una alteración de Met, a los que se les aplicó la prueba de 2TT. Entre ellos, 31 presentaron una alteración de 2TT, se refirieron a la UCR y se confirmó el diagnóstico de 4 CBS (incidencia 1:83.535), 1 hipermetioninemia (incidencia 1:334.140) y 18 deficiencias de vitamina B12 adquiridas (la incidencia ya se ha incluido en el apartado 1.1.1). Se obtuvo también el diagnóstico de 2 enfermedades no incluidas en el programa: un paciente con deficiencia de deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada y una hemocromatosis neonatal. Finalmente, 2 casos fueron de diagnóstico incierto, uno de

ellos por no poder localizar a la familia y 5 casos fueron FP. Con dicha estrategia se consiguió reducir la tasa de FP del 1,3% al 0,001% y aumentar el VPP del 0,6% al 84%, siendo éste superior al de otros países⁽⁷⁾ (tabla 2). Esta diferencia podría explicarse por el *cut-off* aplicado al primer marcador y porque consideramos las deficiencias adquiridas de vitamina B12 como casos positivos.

Cabe destacar que algunos de los RN que presentaron disminución de Met fue debida a una mala conservación de la muestra por problemas en el transporte. Sin embargo, desde enero del 2020 se implementó en nuestro programa un transporte de muestras unificado desde todos los centros maternos al laboratorio. La mayoría de las muestras llegan antes de los 4 días tras su obtención, por lo que esperamos observar una disminución del número de pruebas de 2TT a realizar por disminución de Met.

1.2.2) 2TT para la elevación de aminoácidos ramificados

La enfermedad de jarabe de arce (MSUD) se caracteriza por el aumento de aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina y valina) y de alloisoleucina, que es patognomónica de esta enfermedad. La metodología MS/MS utilizada en los PCN no consigue separar los aminoácidos isobáricos (Xleu): leucina, isoleucina, allo-isoleucina e hidroxiprolina. Por otro lado, los RN que reciben nutrición parenteral pueden presentar niveles elevados de aminoácidos ramificados lo que contribuye a la generación de FP. Por ello, el desarrollo de pruebas de 2TT para esta entidad ha sido esencial. Dicha prueba consiste en la separación cromatográfica de dichos aminoácidos por HPLC^(19,20) o bien en la valoración de todos los aminoácidos por LC-MS/MS⁽¹⁸⁾.

En nuestro programa en el año 2013 incluimos el análisis de todos los aminoácidos mediante cromatografía líquida de ultra-alta

Tabla 2 Impacto de los segundos marcadores para la detección de aminoacidopatías mediante MS/MS en Programas de Cribado Neonatal.										
Marcador primario	Programa de cribado	Cut-off (µM)	Nº RN del estudio	Nº o % de RN que se aplica 2TT	2TT (método)	Tasa FP sin 2TT %	Tasa FP con 2TT %	VPP sin 2TT %	VPP con 2TT %	Referencia
Disminución o aumento de metionina	Minnesota (EEUU)	< 8 > 40	-	-	Homocisteína y ácidos metilmalónico, 2-metilcitrónico (LC-MS/MS)	0,049	0,008	11	60	(7)
	Cataluña (España)	< 7 > 35	334.140	4.297 (1,3%)	Homocisteína y ácidos metilmalónico, 2-metilcitrónico (UPLC-MS/MS)	1,3	0,001	0,6	84	Datos no publicados
	Minnesota (EEUU)	200	20.620	0,45%	Leucina, isoleucina, allo-isoleucina, valina e hidroxiprolina (LC-MS/MS)	0,44	0,09	17	41	(19)
Aumento Xleu (Leucina, isoleucina y allo-isoleucina)	Sidney (Australia)	350	51.566	205 (0,39%)	Leucina, isoleucina, allo-isoleucina y valina (UPLC-MS/MS)	?	0	?	100	(20)
	Cataluña (España)	280	478.756	110 (0,03%)	Separación cromatográfica de todos aminoácidos (UPLC)	0,03	0	4,5	100	Datos no publicados
Aumento de citrulina	Cataluña (España)	60	478.756	140 (0,04%)	Separación cromatográfica de todos aminoácidos (UPLC)	0,03	0,005	2,1	11	Datos no publicados

2TT: prueba segundo nivel; FP: falsos positivos; LC-MS/MS: cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas en tándem; RN: recién nacido; UPLC-MS/MS: ultra cromatografía líquida de alta resolución- espectrometría de masas en tándem; VPP: valor predictivo positivo.

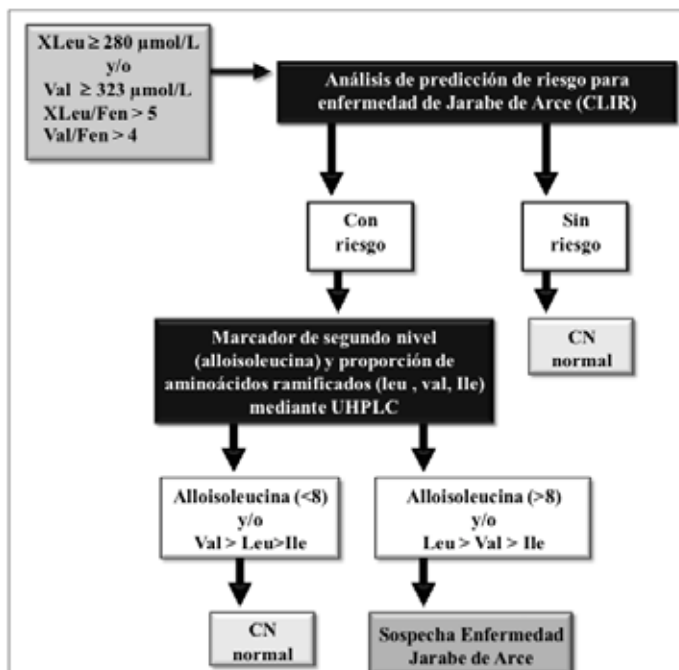
2TT: prueba segundo nivel; FP: falsos positivos; LC-MS/MS: cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas en tándem; RN: recién nacido; UPLC-MS/MS: ultra cromatografía líquida de alta resolución- espectrometría de masas en tándem; VPP: valor predictivo positivo.

resolución (UPLC) como prueba de 2TT. Este método se aplica cuando los marcadores primarios para la detección de MSUD: Xleu, valina (Val) y las relaciones Xleu/fenilalanina (Fen), Val/Fen se hallan aumentados (figura 2). De 478.756 RN analizados se observó un aumento de los marcadores primarios y se estudiaron los aminoácidos como 2TT en 110 muestras (0,03%), mostrando alteración sólo en 1 RN que se derivó a la UCR donde se confirmó el diagnóstico de MSUD (incidencia: 1:478.756). El impacto de la utilización de esta prueba también ha sido notable, consiguiendo una tasa de FP del 0% y un VPP del 100%,

de manera similar al programa de CN de Australia⁽²⁰⁾ (tabla 2).

Además cabe mencionar que la herramienta post-analítica CLIR (*Collaborative Laboratory Integrated Reports*)⁽²¹⁾, ha sido de gran utilidad para poder distinguir entre tratamiento con nutrición parenteral y casos de MSUD. Por ello, lo hemos incluido en nuestro algoritmo de trabajo (figura 2), reduciendo desde el inicio el número de muestras a las que se aplica el análisis de 2TT. Esta evidencia estaría en concordancia con otros PCN internacionales que así lo describen^(22,23), demostrando la utilidad de CLIR como 2TT.

Figura 2
Algoritmo diagnóstico para la detección de la enfermedad de jarabe de arce en el Programa de Cribado Neonatal de Cataluña.



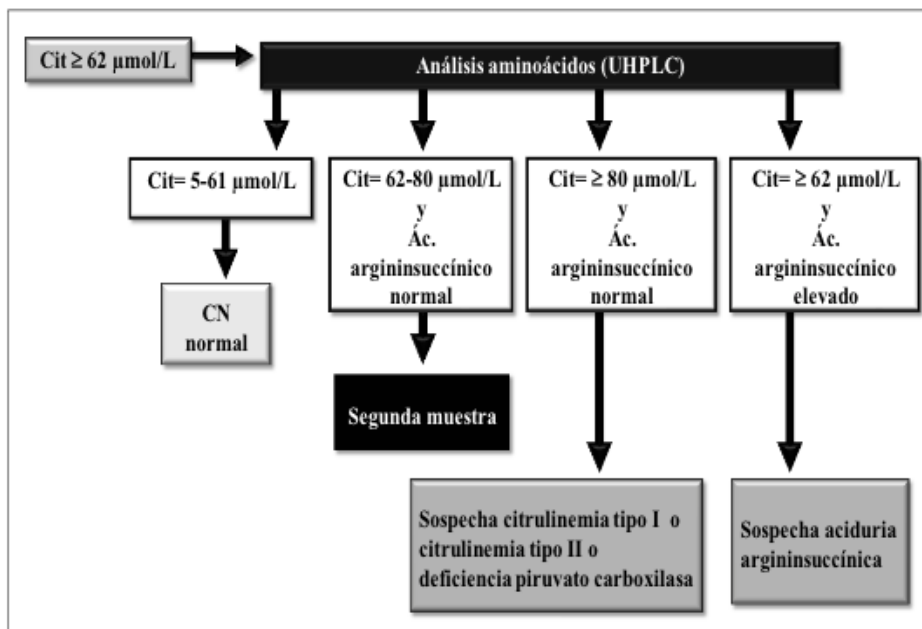
CN: cribado neonatal; CLIR: Collaborative Laboratory Integrated Reports; fen: Fenilalanina; Ile: isoleucina; Val: valina; UHPLC: cromatografía líquida de ultra-alta resolución; Xleu: leucina, isoleucina, alloisoleucina y hidroxiprolina.

1.2.3) 2TT para el aumento de citrulina

Concentraciones elevadas de citrulina detectadas en el PCN podrían asociarse a citrulinemia tipo I y tipo II, aciduria argininsuccínica o deficiencia de piruvato carboxilasa. Sin embargo, se han detectado aumentos de citrulina influenciados por el estado de la muestra, por saturación de la misma u otros factores que no hemos sabido identificar, dando lugar a FP. En el PCN de Cataluña cuando obtenemos un aumento de citrulina en primera muestra, se analiza como 2TT los aminoácidos mediante UPLC, comentado en el apartado anterior (figura 3).

Esta separación cromatográfica nos permite identificar con mayor especificidad la citrulina y, además, identificar si hay presencia de ácido argininsuccínico y aumento de alfa-alanina, pudiendo hacer un diagnóstico diferencial de las distintas entidades que cursan con elevación de citrulina. De 478.756 RN analizados se observó un aumento de citrulina en 140 casos (0,04%), en 29 de ellos se confirmó el aumento de citrulina mediante UPLC y se refirieron a la UCR. Se confirmó el diagnóstico de 3 citrulinemias tipo I (incidencia 1:159.585) y 1 aciduria argininsuccínica (incidencia 1:478.756). 25 fueron FP, siendo dos de ellos portadores de

Figura 3
Algoritmo diagnóstico para la detección de la citrulinemia en el Programa de Cribado Neonatal de Cataluña.



Cit: citrulina; CN: cribado neonatal; UHPLC: cromatografía líquida de ultra-alta resolución.

citrulinemia tipo I. Con la inclusión de la prueba de 2TT se ha conseguido disminuir la tasa de FP de un 0,03% a un 0,005 %, aumentando el VPP de un 2,1% a un 11% (tabla 2).

Cabe destacar que también utilizamos el análisis de aminoácidos por UPLC cuando obtenemos unos niveles de citrulina bajos en el cribado inicial. Con ello se ha conseguido diagnosticar 1 caso de deficiencia de carbamil fosfato sintetasa y 1 caso de deficiencia de N-acetilglutamato sintasa.

1.2.4) 2TT para el aumento de tirosina

El incremento de tirosina es el marcador primario para la detección de tirosinemia tipo I. Sin embargo, la tirosina a menudo se encuentra aumentada de forma transitoria y benigna en el RN, lo que genera FP. Por un lado, se detecta elevación de este aminoácido en la tirosinemia tipo II y tipo III (que en general no se incluyen en los PCN) y por otro, existen pacientes con tirosinemia tipo I cuyos niveles de tirosina son normales, por lo que lo óptimo es utilizar la succinilacetona como marcador primario. En Cataluña se escogió un kit que incluyera dicho metabolito en el cribado inicial. En Italia, a pesar de utilizar la succinilacetona como marcador primario, han desarrollado un método más específico que el utilizado en CN para la valoración de succinilacetona como 2TT⁽²⁴⁾.

1.2.5) 2TT para el aumento leve de fenilalanina

En el caso de las hiperfenilalaninemias se ha desarrollado una metodología para la determinación de biopterina y neopterina en primera muestra mediante UPLC-MS/MS⁽²⁵⁾.

1.3) Galactosemia clásica

Muchos países han incluido la galactosemia clásica en sus PCN. La medida del marcador

primario puede realizarse bien por un método fluorométrico⁽²⁶⁾ o bien mediante MS/MS⁽²⁷⁾. En particular, los métodos fluorimétricos presentan mayor número de FP y se han desarrollado como 2TT el análisis molecular de ciertas mutaciones concretas⁽²⁸⁾, la metodología multiplex enzimática por UPLC-MS/MS⁽²⁹⁾ o el análisis del test rápido de la galactosa deshidrogenasa⁽³⁰⁾.

1.4) 2TT para la detección de la deficiencia de guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT)

En algunos programas valoran los niveles de guanidinoacetato para detectar la deficiencia de GAMT. Sin embargo, la tasa de FP es elevada, por ello se ha desarrollado como 2TT la valoración de guanidinoacetato mediante UPLC-MS/MS. En Canadá y en EE.UU se ha conseguido una disminución de la tasa de FP del 0,19% al 0,0002%^(31,32).

1.5) 2TT para la detección de enfermedades lisosomales

La introducción de MS/MS en los PCN está facilitando también la expansión en la detección de las enfermedades lisosomales. En los últimos años se han desarrollado métodos para el análisis múltiple de actividades enzimáticas mediante MS/MS como marcador primario, así como pruebas de 2TT con el fin de reducir el número de FP, especialmente debidos a pseudodeficiencias y heterocigotos.

1.5.1) Mucopolisacaridosis tipo I (MPSI)

En la MPSI el marcador primario utilizado es la actividad enzimática de la alfa-iduronidasa. En Rochester, Minnesota, Kentucky e Italia, han incluido como 2TT el análisis de glicosaminoglicanos mediante LC-MS/MS^(23,33,34), logrando una tasa de FP del 0,0018% y un VPP del 50% en algunos casos⁽²³⁾.

1.5.2) Enfermedad de Pompe

En la enfermedad de Pompe también se ha descrito una alta frecuencia del alelo de pseudodeficiencia en la población asiática dando lugar a un aumento de FP^(35,36). En el PCN de Taiwan utilizan como 2TT la actividad total de la enzima alfa-glucosidasa (GAA) medida a pH 3,8 sin acarbosa⁽³⁷⁾. En EE.UU. han descrito la ratio (creatina/creatinina)/actividad GAA como 2TT en esta enfermedad, siendo útil para diferenciar entre los casos verdaderos infantiles y de presentación tardía, del resto de FP (portadores y pseudodeficiencias de la enzima)⁽²²⁾. Además, se ha evaluado la utilidad de incluir la herramienta CLIR⁽²¹⁾ en la estrategia, demostrando que su uso puede evitar un 92% de FP⁽²²⁾ y otros autores consiguen un VPP del 100% y una tasa de FP del 0%⁽²³⁾.

Por otro lado, algunos estados de EE.UU han incluido como 2TT el análisis genético mediante secuenciación de última generación para la enfermedad de Pompe^(38,39,40,41).

1.5.3) Enfermedad de Krabbe

Nueva York fue el primer estado de EE.UU en incluir en su PCN la detección de la enfermedad de Krabbe en el año 2006. Con la inclusión de la secuenciación del gen *GALC* como 2TT, han conseguido reducir un 43,8% la tasa de pacientes derivados a las UCR para su estudio⁽⁴²⁾. En el estado de Missouri también utilizan el estudio genético como 2TT pero sólo analizan la mutación prevalente IVS10del30kb⁽⁴³⁾. Sin embargo, la identificación de variantes de significado incierto o mutaciones asociadas a formas de presentación tardía de la enfermedad continúan siendo un inconveniente para el diagnóstico y pronóstico. Como consecuencia, algunos centros han evaluado la psicossina como otro posible 2TT^(23,44,45,46), consiguiendo en algunos casos un VPP del 100% y una tasa de FP del 0%⁽²³⁾. Además, se ha demostrado que existe

una relación entre el nivel de concentración de la psicossina y el pronóstico de la enfermedad⁽⁴⁶⁾.

Por otro lado, el PCN de Kentucky también ha evaluado la integración de la herramienta CLIR⁽²¹⁾ en su algoritmo de trabajo para la enfermedad de Krabbe demostrando su utilidad para la selección de los casos en los que es necesario el análisis de un 2TT⁽²³⁾.

1.5.4) Enfermedad de Gaucher y de Fabry

Recientemente el PCN de Italia ha publicado su experiencia acerca de la implementación de lisoGb1 como 2TT en la enfermedad de Gaucher y lisoGb3 en la enfermedad de Fabry. En el caso de Gaucher, han conseguido aumentar el VPP al 100% y demuestran que la concentración de ambos biomarcadores en el periodo neonatal se correlaciona con las formas clásicas de ambas enfermedades⁽³⁴⁾. Sin embargo, en las formas clínicas de presentación tardía de Fabry la concentración de lisoGb3 puede estar en menor grado elevada o incluso ser normal⁽³⁴⁾. Estos resultados se correlacionan con los ya descritos previamente en el estudio piloto del PCN en Taiwan de la enfermedad de Fabry^(47,48). De manera similar en otro estudio se recoge la experiencia con dos hermanos afectados de Fabry. Uno de ellos fue detectado en la edad neonatal presentando niveles elevados de lisoGb3 en primera muestra, los cuales fueron incrementando progresivamente hasta la edad de aparición de los síntomas, lo que demuestra que el estudio de este marcador en la etapa presintomática puede ser de utilidad para una prevención terapéutica⁽⁴⁹⁾ y apoya una vez más su utilidad como 2TT en los PCN.

1.6) 2TT para la detección de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (XALD)

La detección de la X-ALD se realiza a través del análisis de lisofosfatidilcolina C26:0 (C26:0LPC) mediante MS/MS. Nueva York fue

el primer estado de EE.UU en incluir la X-ALD en su PCN y utilizan como 2TT el análisis específico de C26:0-LPC mediante LC-MS/MS seguido de un marcador de tercer nivel que incluye la secuenciación del gen *ABCD1*⁽⁵⁰⁾. En el año 2015 se aprobó realizar un estudio piloto para la detección de X-ALD en el PCN de Holanda, que se está realizando en la actualidad y recientemente han desarrollado una estrategia que incluye hasta 4 niveles de marcadores. La diferencia con respecto a los programas de EE.UU radica en la inclusión del “Factor X”, un 2TT que mide el número de cromosomas X. Con esta herramienta, dado que la herencia de esta entidad es ligada al cromosoma X, se evitan errores de interpretación con registros demográficos incorrectos y permite identificar las niñas con síndrome de Turner, las cuales tendrían niveles normales de C26:0-LPC y serían consideradas como casos negativos en el PCN. Es de esperar que las niñas con síndrome de Turner y X-ALD tengan la misma probabilidad de desarrollar la forma cerebral similar a un niño con X-ALD. De este modo, esta estrategia ayudaría a identificar estos casos⁽⁵¹⁾.

2) 2TT en sangre impregnada en papel para otras enfermedades

2.1) 2TT para la detección de fibrosis quística (FQ)

Los PCN para la detección de FQ utilizan la tripsina inmunorreactiva (TIR) como marcador primario mediante técnicas de enzimo-inmunoanálisis. La TIR no es un marcador específico de FQ y puede estar alterada en otras situaciones fisiopatológicas que se pueden dar en el período perinatal. Por ello, se utilizan diferentes estrategias para optimizar la eficacia de su detección: cuantificación de TIR combinada con el análisis en primera muestra del gen *CFTR* (DNA) o de la proteína asociada a pancreatitis (PAP) mediante métodos de inmunoanálisis (fluorescencia o fotométrico).

En la **tabla 3** se muestra el impacto de las diferentes estrategias estudiadas de forma retrospectiva o prospectiva en los diferentes países. Se puede observar que las estrategias que combinan TIR1 + DNA presentan un VPP más elevado, sin embargo, la tasa de FP también es elevada, con un coste-efectividad muy alto si se compara con la estrategia TIR1+PAP (ver Francia, Alemania y Holanda en **tabla 3**). Para aquellas estrategias que valoran TIR2 (TIR en segunda muestra), la inclusión del PAP en primera muestra también aumenta el VPP y disminuye la tasa de FP (ver España y Portugal en **tabla 3**), siendo aún mejor si se aplica la estrategia TIR1+PAP+DNA (ver República Checa en **tabla 3**). Francia fue pionera en Europa en plantear la necesidad de un 2TT para la detección de la FQ^(52,53,54) y aunque actualmente utilizan la estrategia TIR+DNA, en un estudio retrospectivo publicado recientemente concluyen que incorporar la PAP aumenta la eficiencia siendo conveniente cambiar la estrategia a TIR+PAP+DNA⁽⁵⁵⁾. En Alemania (Heidelberg) en el año 2016 decidieron incorporar la valoración de la PAP^(56,57,58,59,60) mientras que en Bélgica, tras diferentes estudios, concluyeron que la estrategia con PAP era mejor en cuanto a coste-efectividad aunque recomiendan la estrategia TIR+DNA por su VPP más alto y mejor cumplimiento de los requisitos propuestos por la Sociedad Europea de Fibrosis Quística⁽⁶¹⁾. Holanda incorporó la estrategia TIR+PAP+DNA a partir del 2011⁽⁶²⁾ y recientemente han publicado un estudio retrospectivo de efectividad comparando cuatro estrategias diferentes y concluyen que la estrategia utilizada hasta el momento es altamente coste-efectiva con un VPP del 63% al 77% según el estudio molecular utilizado⁽⁶³⁾. Resultados similares se obtuvieron en la República Checa pero no se ha llegado a incorporar la PAP como 2TT⁽⁶⁴⁾. Portugal incorporó la detección de FQ en 2014 con la estrategia TIR1+PAP+TIR2⁽⁶⁵⁾. En España,

Tabla 3
Impacto de los segundos marcadores para la detección de fibrosis quística en los Programas de Cribado Neonatal.

Programa de Cribado	Estudio	Nº RN del estudio	Inmuno análisis 2TT (PAP)	Estrategia (TIR y PAP en ng/mL)	VPP sin PAP %	VPP con PAP %	FP sin PAP %	FP con PAP %	Programa de Cribado con 2TT (PAP)	Referencia
Alemania	Prospectivo	73.759	Fotométrico	TIR1+DNA vs TIR1+PAP TIR1 ≥ p99+PAP ≥ 1	17,9	12,2	0,06	0,12	SI (>09/2016)	(56)
	Prospectivo	328.181	Fotométrico	TIR1+DNA vs TIR1+PAP TIR1 ≥ p99+PAP ≥ 1,6	15,3	8,8	0,10	0,18		(58)
			Fluorimétrico	50 ≤ TIR1 < 100 +PAP ≥ 3 TIR1 ≥ 100 + PAP ≥ 1,6						
	Retrospectivo	410.111	Fotométrico	TIR1+PAP vs TIR1+DNA 50 ≤ TIR1 < 100 +PAP ≥ 1,8 TIR1 ≥ 100 + PAP ≥ 0,6		9,4	NA	0,17	(60)	
			Fluorimétrico	TIR1 ≥ p99+PAP ≥ 1,6						0,18
			Fluorimétrico	TIR1 x PAP ≥ 165						
España Andalucía oriental	Prospectivo	68.502	Fluorimétrico	TIR1+TIR2+TS vs TIR1+PAP+TIR2+TS TIR1 ≥ 50 +PAP ≥ 2,1 TIR2 ≥ 40/TIR2 ≥ 35+PAP ≥ 3,8 TIR1 x PAP ≥ 167,4 TIR2 ≥ 40/TIR2 ≥ 35+PAP ≥ 3,8	15,1	37,1	0,12	0,03	NO	(66)
				15,1	39	0,12	0,03			
España Cataluña	Prospectivo	64.722	Fluorimétrico	TIR1+TIR2+DNA vs TIR1+PAP+TIR2+DNA 50 ≤ TIR1 < 80 +PAP ≥ 1,95 80 ≤ TIR1 < 150+PAP ≥ 1,0 TIR2 ≥ 35	4,3	9,2	0,21	0,10	SI (>11/2017)	(67)
	Prospectivo	53.854	Fluorimétrico	TIR1+PAP+TIR2+DNA 50 ≤ TIR1 < 80 +PAP ≥ 1,95 80 ≤ TIR1 < 150+PAP ≥ 1,0 TIR2 ≥ 35	NA	4,2	NA	0,22		(68)
	Prospectivo	62.041	Fluorimétrico	TIR1+PAP+TIR2+DNA 60 ≤ TIR1 < 80 +PAP ≥ 1,95 80 ≤ TIR1 < 150+PAP ≥ 1,0 TIR2 > 35	NA	4,3	NA	0,20		

Tabla 3 (continuación) Impacto de los segundos marcadores para la detección de fibrosis quística en los Programas de Cribado Neonatal.										
Programa de Cribado	Estudio	Nº RN del estudio	Inmuno análisis 2TT (PAP)	Estrategia (TIR y PAP en ng/mL)	VPP sin PAP %	VPP con PAP %	FP sin PAP %	FP con PAP %	Programa de Cribado con 2TT (PAP)	Referencia
Francia	Prospectivo	204.749	Fotométrico	TIR1+DNA vs TIR1+PAP 50 ≤ TIR1 < 100 + PAP ≥ 1,8 TIR1 ≥ 100 + PAP ≥ 1	21,4	8,6	0,09	0,38		(52)
	Prospectivo	553.167	Fotométrico	TIR1+DNA vs TIR1+PAP 50 ≤ TIR1 < 100 + PAP ≥ 1,8 TIR1 ≥ 100 + PAP ≥ 0,6	27,1	8,6	0,04	0,16	NO	(53)
	Retrospectivo	552.915	Fotométrico	TIR1+DNA vs TIR1+PAP+DNA 50 ≤ TIR1 < 100 + PAP ≥ 1,8 TIR1 ≥ 100 + PAP ≥ 0,6	33,6	41,1	0,03	0,02		(54)
Holanda	Prospectivo	72.874	Fotométrico	TIR1+DNA vs TIR1+PAP+DNA 60 ≤ TIR1 < 100 + PAP ≥ 3 TIR1 ≥ 100 + PAP ≥ 1,6	76	85,9	0,15	0,0013	SI (>2011)	(62)
	Retrospectivo	819.879	Fluorimétrico	TIR1+PAP+DNA 60 ≤ TIR1 < 100 + PAP ≥ 3 TIR1 ≥ 100 + PAP ≥ 1,6	NA	63	NA	0,0041		(63)
Portugal	Prospectivo	255.000	Fluorimétrico	TIR1+PAP+TIR2+DNA 65 ≤ TIR1 < 100 + PAP ≥ 1,6 100 ≤ TIR1 < 150 + PAP ≥ 0,5 TIR2 ≥ 50	NA	41,3	NA	0,018	SI (>2014)	(65)
República Checa	Prospectivo	106.522	Fluorimétrico	TIR1+DNA vs TIR1+PAP+DNA 50 ≤ TIR1 < 100 + PAP ≥ 1,8 TIR1 ≥ 100 + PAP ≥ 1	16,1	62,5	0,10	0,011	NO	(64)

2TT: prueba de segundo nivel; FP: falsos positivos; PAP: proteína asociada a pancreatitis; TIR: tripsina inmunorreactiva; TIR1: tripsina inmunorreactiva en primera muestra; TIR2: tripsina inmunorreactiva en segunda muestra. TS: test de sudor; VPP: valor predictivo positivo.

2TT: prueba de segundo nivel; FP: falsos positivos; PAP: proteína asociada a pancreatitis; TIR: tripsina inmunorreactiva; TIR1: tripsina inmunorreactiva en primera muestra; TIR2: tripsina inmunorreactiva en segunda muestra. TS: test de sudor; VPP: valor predictivo positivo.

el PCN de Andalucía Oriental realizó un estudio prospectivo de dos años comparando su estrategia actual TIR1+TIR2 vs estrategias que incorporan PAP: TIR1+PAP+TIR2 y TIR1xPAP+TIR2, concluyendo que esta última es más efectiva, aunque no la han incorporado en su programa⁽⁶⁶⁾.

En Cataluña nuestro PCN para la detección de FQ empezó en el año 1999 con estrategia a doble muestra (TIR1+TIR2). En el año 2016 se realizó un estudio piloto prospectivo para analizar diferentes estrategias combinando TIR con PAP vs estrategia TIR1+TIR2+DNA⁽⁶⁷⁾. La estrategia TIR1+PAP+TIR2 fue elegida la más adecuada mostrando una disminución teórica del 30% en la solicitud de segundas muestras y del 53% de casos positivos referidos a la UCR, además de aumentar el VPP de un 4,3% al 9,2%. En noviembre de 2017 se incorpora la PAP para la detección de la FQ en estrategia de doble muestra TIR siendo el primer PCN a nivel nacional en utilizar la PAP como 2TT⁽⁶⁸⁾, obteniendo una disminución del 38% en segundas muestras y del 44% de casos positivos referidos a la UCR⁽⁶⁸⁾. En junio de 2019, se modificó el punto de corte de la TIR1 (de 50 a 60 ng/mL) reduciéndose un 5,5% la solicitud de segundas muestras y un 3,5% los casos positivos detectados, mientras que el VPP se mantuvo con respecto al del año 2018. Con el objetivo de aumentar el VPP y disminuir el tiempo de diagnóstico de la enfermedad, se está realizando actualmente durante el 2020 un estudio piloto con la estrategia TIR1+PAP+DNA (datos no publicados). En la **figura 4** se describen los diferentes puntos de corte de TIR y PAP utilizados en las estrategias en estos tres últimos años en nuestro programa. El VPP obtenido en nuestro PCN con la estrategia TIR a doble muestra, tanto antes como después de incorporar el PAP como 2TT, es inferior con respecto al de los otros programas (**tabla 3**), ya que la mayoría utilizan el PAP en estrategia simple para después realizar estudio molecular y con puntos de

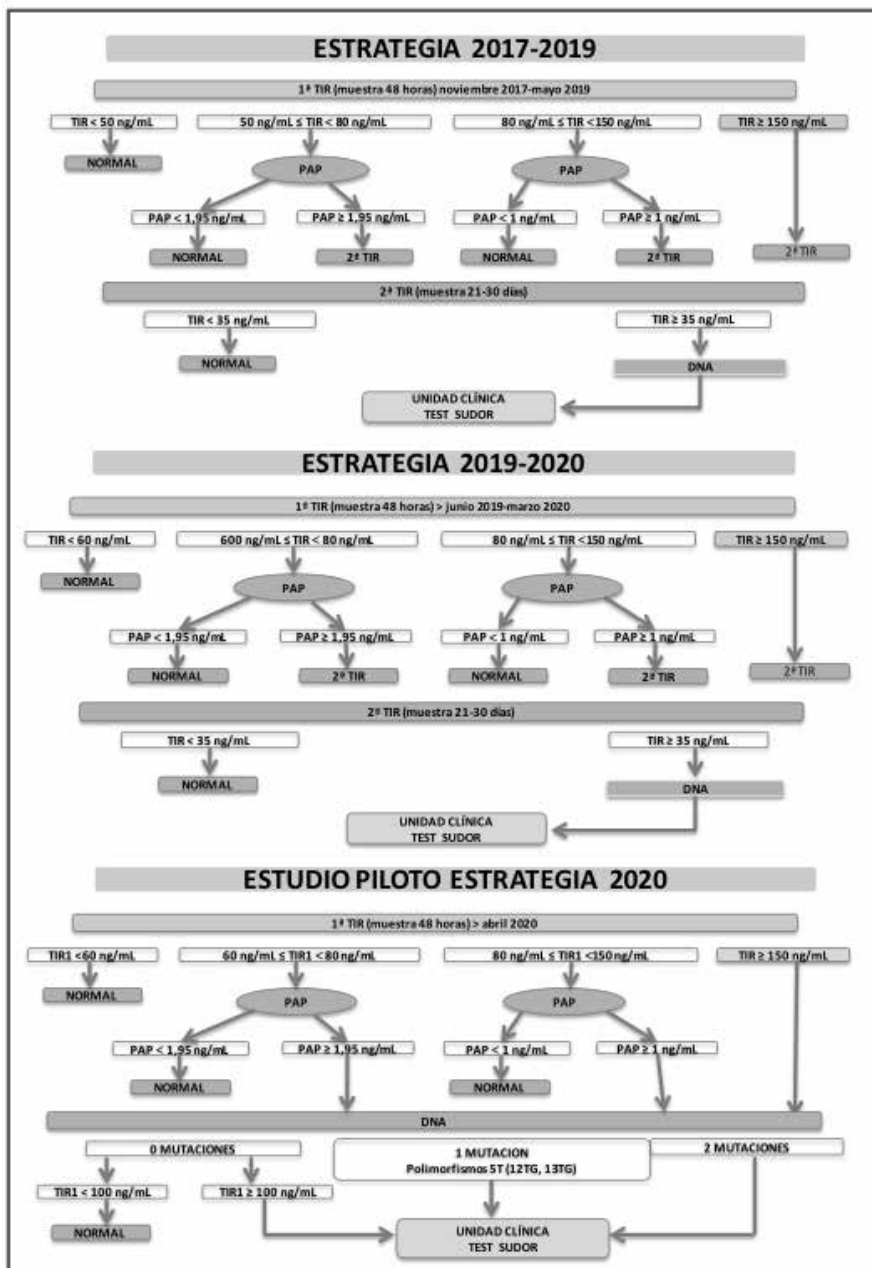
corte para TIR y PAP más elevados. Algunos PCN, como Holanda, utilizan tanto PAP como DNA al mismo tiempo en primera muestra como 2TT. Sólo Portugal y Andalucía Oriental reportan datos con estrategia a doble muestra. Por un lado, Portugal, con una incidencia de FQ de 1:7.500, aplica una estrategia idéntica a la que utilizábamos hasta marzo de 2020, con puntos de corte de TIR1 y TIR2 más altos (65 ng/mL y 50 ng/mL), lo que hace tener una tasa de FP algo inferior y un VPP más alto pero a costa de tener algún FN que con nuestro punto de corte no hubiéramos tenido. Andalucía Oriental que reporta una incidencia de FQ de 1:4.893, aplica el test del sudor después de una TIR2 positiva (a diferencia de nuestro PCN que aplica DNA) y también presenta un VPP algo más elevado, siendo el punto de corte de TIR1 del mismo orden (≥ 61 ng/mL), aunque para la TIR2 es más alto (≥ 40 ng/mL), lo que implica también un menor número de FP. Cabe destacar que en nuestro programa hemos tenido verdaderos positivos en un rango de concentraciones de TIR2 entre 35-40 ng/mL.

La incidencia de FQ en Cataluña desde su inicio (1999-2019) es de 1:7.203, aunque la tendencia en los últimos cinco años es a la baja con una incidencia de 1:11.087 (2015-2019), siendo inferior con respecto a otros PCN a nivel nacional y europeo. Esto podría explicarse porque es uno de los programas con más años de experiencia en la detección y manejo de esta enfermedad asociado a los avances en la medicina de reproducción y el asesoramiento genético, lo que ha ayudado a la prevención de nacimientos de niños afectados de FQ.

2.2) 2TT para la detección de la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)

La detección de 17-hidroxiprogesterona mediante enzimoinmunoanálisis es la técnica utilizada mayoritariamente para la detección de la CAH. Sin embargo, esta prueba tiene un alto

Figura 4
Algoritmo diagnóstico con diferentes estrategias variando los puntos de corte de tripsina inmunorreactiva (TIR) y proteína asociada a pancreatitis (PAP) en los últimos tres años.



número de FP debido a la reacción cruzada con otros esteroides y el aumento de dicha hormona en los niños prematuros. Aunque se ha intentado ajustar el *cut-off* en base al peso al nacer, la edad gestacional o la edad en el momento de la toma de muestra, el VPP sigue siendo inferior al 1%. En base a estas premisas, algunos PCN han incluido como 2TT el análisis simultáneo mediante LC-MS/MS de varios esteroides (17-hidroxiprogesterona, androstenediona y cortisol), consiguiendo una reducción de la tasa de FP y un aumento del VPP (EE.UU.: tasa de FP del 0,64% al 0,06 % y VPP del 0,8% al 7,3%⁽⁵⁾; Utah: FP del 2,6% a 0,06%, VPP del 0,4% al 9,4%⁽⁶⁹⁾; Corea: VPP de 1,9% al 100%⁽⁷⁰⁾; Alemania⁽⁷¹⁾, Hungría⁽⁷²⁾, entre otros).

Otros programas han optado por utilizar como 2TT el estudio genético completo o de mutaciones concretas del gen *CYP21A2* en aquellas muestras que tienen elevación del marcador primario^(73,74), resultando en una reducción del 88% de las segundas muestras en algunos casos⁽⁷³⁾.

2.3) 2TT para la detección de inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG)

Algunos PCN detectan las IDCG mediante la valoración de TREC (círculos de escisión del gen del receptor de linfocitos T). Sin embargo, se han descrito tanto FP, como FN y en algunos países como en Italia se ha implementado la valoración de marcadores más específicos mediante LC-MS/MS: adenosina y 2-deoxiadenosina para la detección de la deficiencia de adenosina deaminasa⁽⁷⁵⁾ y de 2-deoxiguanosina y 2-deoxi-inosina para la deficiencia de purina nucleósido fosforilasa⁽⁷⁶⁾. Por otro lado, algunos países ya han incorporado como 2TT el análisis de un panel específico de genes mediante secuenciación masiva de última generación (en inglés *Next Generation Sequencing* o NGS)^(77,78) consiguiendo una tasa de re-análisis/segundas muestras del 0,02%-0,07%⁽⁷⁹⁾.

3) NGS como 2TT para varias enfermedades

En EE.UU. ya se está implementando como 2TT el estudio genético mediante NGS en sangre impregnada en papel para distintas enfermedades. Se estudia un panel de 126 genes con una capacidad para analizar de 8 a 20 casos en 105 horas (4,3 días), aunque el tiempo se alargaría en algunos casos según el tipo de mutación⁽⁷⁹⁾.

En Taiwan (China) se aplica el estudio genético como 2TT para la deficiencia de citrina y la deficiencia primaria de carnitina⁽⁸⁰⁾.

Recientemente, también en Alemania se ha implementado la estrategia de utilizar NGS como 2TT en aquellas muestras heterocigotas identificadas en el ensayo de qPCR (marcador primario) en la detección de cistinosis nefropática⁽⁸¹⁾.

CONCLUSIONES

La tendencia actual en los PCN es cubrir una amplia gama de condiciones. Desde el año 2004 hasta la actualidad se han desarrollado pruebas de segundo nivel en muestra inicial para más de 30 enfermedades. La combinación de pruebas de primer y segundo nivel constituye una práctica de trabajo excelente para lograr el mayor beneficio de los programas, reduciendo considerablemente los FP, con lo que se disminuye la ansiedad y el estrés de las familias, a la vez que se reducen los costes hospitalarios y se aumenta el VPP, mejorando sustancialmente la eficiencia de los PCN.

AGRADECIMIENTOS

A todo el personal técnico y administrativo del área de cribado neonatal, así como a todas la matronas que realizaron la toma de muestras.

BIBLIOGRAFIA

1. Millington DS, Kodo N, Terada N, Roe D, Chace DH. The analysis of diagnostic markers of genetic disorders in human blood and urine using tandem mass spectrometry with liquid secondary ion mass spectrometry. *Int J Mass Spectrom Ion Process.* 1991; 111:211–228.
2. Chace DH, Adam BW, Smith SJ, Alexander JR, Hillman SL, Hannon WH. Validation of accuracy-based amino acid reference materials in dried-blood spots by tandem mass spectrometry for newborn screening assays. *Clin Chem.* 1999; 45(8 Pt 1):1269-1277.
3. 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;12:255–261.
4. GarciaVilloria Judit, Pajares S, López RM, Marin JL, Ribes A. Neonatal Screening for Inherited Metabolic Diseases in 2016. *Seminars in Pediatric Neurology.* 2016; 23 (4): 257-272.
5. Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. 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(4):585-592.
6. La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Donati MA, Zammarchi E. Rapid 2nd-tier test for measurement of 3-OH-propionic and methylmalonic acids on dried blood spots: reducing the false-positive rate for propionylcarnitine during expanded newborn screening by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2007; 53(7):1364-1369.
7. Turgeon CT, Magera MJ, Cuthbert CD, Loken PR, Gavrilov DK, Tortorelli S *et al.* Determination of total homocysteine, methylmalonic acid, and 2-methylcitric acid in dried blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2010; 56(11):1686-1695.
8. Shigematsu Y, Hata I, Tajima G. Useful second-tier tests in expanded newborn screening of isovaleric acidemia and methylmalonic aciduria. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33(Suppl 2):S283-288.
9. Al-Dirbashi OY, McIntosh N, McRoberts C, Fisher L, Rashed MS, Makhseed N *et al.* Analysis of methylcitrate in dried blood spots by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *JIMD Rep.* 2014;16:65-73.
10. Monostori P, Klinke G, Richter S, Baráth A, Fingerhut R, Baumgartner MR *et al.* Simultaneous determination of 3-hydroxypropionic acid, methylmalonic acid and methylcitric acid in dried blood spots: Second-tier LC-MS/MS assay for newborn screening of propionic acidemia, methylmalonic acidemias and combined remethylation disorders. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184897.
11. Forni S, Fu X, Palmer SE, Sweetman L. Rapid determination of C4-acylcarnitine and C5-acylcarnitine isomers in plasma and dried blood spots by UPLC-MS/MS as a second tier test following flow-injection MS/MS acylcarnitine profile analysis. *Mol Genet Metab.* 2010;101(1):25-32.
12. Adhikari AN, Currier RJ, Tang H, Turgeon CT, Nussbaum RL, Srinivasan R *et al.* Genomic Analysis of Historical Cases with Positive Newborn Screens for Short-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Shows That a Validated Second-Tier Biochemical Test Can Replace Future Sequencing. *Int J Neonatal Screen.* 2020; 6(2): 41.
13. Abendur JE, Chamoles NA., Guinle AE, Schenone AB, Fuertes AN. Diagnosis of isovaleric acidemia by tandem mass spectrometry: false positive result due to pivaloylcarnitine in a newborn screening program. *J Inherit Metab Dis.* 1998; 21(6): 624–630.
14. Boemer F, Schoos R, de Halleux V, Kalenga M, Debray FG. Surprising causes of C5-carnitine false positive results in newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2014; 111(1):52-54.
15. Sinclair GB, Ester M, Horvath G, van Karnebeek CD, Stockler-Ipsirogu S, Vallance H. Integrated Multianalyte Second-Tier Testing for Newborn Screening for MSUD, IVA, and GAMT Deficiencies. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2016; 4: 1–7.

16. Carling RS, Burden D, Hutton I, Randle R, John K, Bonham JR. Introduction of a Simple Second Tier Screening Test for C5 Isobars in Dried Blood Spots: Reducing the False Positive Rate for Isovaleric Acidemia in Expanded Newborn Screening. *JIMD Rep.* 2017; 20.
17. Okun JG, Gan-Schreier H, Ben-Omran T, Schmidt KV, Fang-Hoffmann J, Gramer G *et al.* Newborn Screening for Vitamin B6 Non-responsive Classical Homocystinuria: Systematical Evaluation of a Two-Tier Strategy. *JIMD Rep.* 2017; 32: 87–94.
18. Wang C, Zhu H, Zhang W, Song F, Liu Z, Liu S. Second-tier test for quantification of underivatized amino acids in dry blood spot for metabolic diseases in newborn screening. *Amino Acids.* 2013;44(2):661-671.
19. Oglesbee D, Sanders KA, Lacey JM, Magera MJ, Casetta B, Strauss KA *et al.* Second-tier test for quantification of alioisoleucine and branched-chain amino acids in dried blood spots to improve newborn screening for maple syrup urine disease (MSUD). *Clin Chem.* 2008; 54(3):542–549.
20. Alodaib A, Carpenter K, Wiley V, Sim K, Christodoulou J, Wilcken B. An improved ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of alioisoleucine and branched chain amino acids in dried blood samples. *Ann Clin Biochem.* 2011; 48(Pt 5):468-470.
21. CLIR (Collaborative Laboratory Integrated Reports), <https://clir.mayo.edu>
22. Tortorelli S, Eckerman J, Orsini JJ, Stevens C, Hart J, Hall PL *et al.* Moonlighting newborn screening markers: the incidental discovery of a second-tier test for Pompe disease. *Genetics in Medicine.* 2018;20(8):840–846.
23. Minter Baerg MM, Stoway SD, Hart J, Mott L, Peck DS, Nett SL *et al.* Precision newborn screening for lysosomal disorders. *Genet Med.* 2018;20(8):847-854.
24. La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Cavicchi C, Morrone A, Ciani F *et al.* Newborn screening for tyrosinemia type I: Further evidence that succinylacetone determination on blood spot is essential. *JIMD Rep.* 2011; 1:107–109.
25. Santagata S, Di Carlo E, Carducci C, Leuzzi V, Angeloni A, Carducci C. Development of a new UPLC-ESI-MS/MS method for the determination of biopterin and neopterin in dried blood spot. *Clin Chim Acta.* 2017;466:145-151.
26. Fujimoto A, Okano Y, Miyagi T, Isshiki G, Oura T. Quantitative Beutler test for newborn mass screening of galactosemia using a fluorometric microplate reader. *Clin Chem* 2000; 46(6Pt1):806–810.
27. Jensen UG, Brandt NJ, Christensen E, Skovby F, Nørgaard-Pedersen B, Simonsen H. Neonatal screening for galactosemia by quantitative analysis of hexose monophosphates using tandem mass spectrometry: A retrospective study. *Clin Chem.* 2001;47(8)1364–1372.
28. Dobrowolski SF, Banas RA, Suzow JG. Analysis of Common Mutations in the Galactose-1-Phosphate Uridyl Transferase Gene New Assays to Increase the Sensitivity and Specificity of Newborn Screening for Galactosemia. *J Mol Diagn.* 2003;5(1):42–47.
29. Ko DH, Jun SH, Park KU, Song SH, Kim JQ, Song J. Newborn screening for galactosemia by a second-tier multiplex enzyme assay using UPLC-MS/MS in dried blood spots. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(2):409–414.
30. Ohlsson A, Guthenberg C, von Döbeln U. Galactosemia Screening with Low False-Positive Recall Rate: The Swedish Experience. *JIMD Rep.* 2012;2:113–117.
31. Pasquali M, Schwarz E, Jensen M, Yuzyuk T, DeBiase I, Randall H *et al.* Feasibility of newborn screening for guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37(2):231–236.
32. Sinclair GB, van Karnebeek CDM, Ester M, Boyd F, Nelson Tanya, Stockler-Ipsiroglu S *et al.* A three-tier algorithm for guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2016; 118(3):173-177.
33. Tortorelli. Congreso ESGH; 2017.
34. Burlina AB, Polo G, Rubert L, Gueraldi D, Cazzorla C, Duro G, *et al.* Implementation of Second-Tier Tests in

Newborn Screening for Lysosomal Disorders in North Eastern Italy. *Int J Neonatal Screen*. 2019; 5:24.

35. Kumamoto S, Katafuchi T, Nakamura K, Endo F, Oda E, Okuyama T *et al*. High frequency of acid alpha-glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese population. *Mol Genet Metab*. 2009;97(3):190–195.

36. Yang CF, Liu HC, Hsu TR, Tsai FC, Chiang SF, Chiang CC *et al*. A large-scale nationwide newborn screening program for Pompe disease in Taiwan: towards effective diagnosis and treatment. *Am J Med Genet A*. 2014;164A:54–61.

37. Chiang SC, Hwu WL, Lee NC, Hsu LW, Chien YH. Algorithm for Pompe disease newborn screening: Results from the Taiwan screening program. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012;106(3): 281–286.

38. Tang H, Feuchtbaum L, Sciortino S, Matteson J Mathur D, Bishop T, Olney RS. The First Year Experience of Newborn Screening for Pompe Disease in California. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6:9.

39. Burton BK, Charrow J, Hoganson GE, Darrell W, Tinkle B, Braddock SR *et al*. Newborn Screening for Pompe Disease in Illinois: Experience with 684,290 Infants. *Int J Neonatal Screen*. 2020; 6(1):4.

40. Ruiz-Schultz N, Oakson K, Jones D, Rindler M, Hart K, Rohrwasser A. Targeted Second-Tier Confirmatory Next Generation Sequencing Newborn Screening Pipeline. In Poster Abstracts of the Newborn Screening & Genetic Testing Symposium; Chicago, IL, USA; 2019.7–10 April 2.

41. Smith LD, Bainbridge MN, Parad, RB, Bhattacharjee A. Second Tier Molecular Genetic Testing in Newborn Screening for Pompe Disease: Landscape and Challenges. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(2):32.

42. Orsini J J, Kay DM, Saavedra-Matiz CA, Wenger DA, Duffner PK, Erbe RW *et al*. Newborn screening for Krabbe disease in New York State: the first eight years' experience. *Genetics in Medicine*. 2016;18(3):239–248.

43. Hopkins PV. slide 10 of <https://www.aphl.org/conferences/proceedings/Documents/2016/NBS-Genetic-Testing-symposium/05Hopkins.pdf>. Accessed 1 July 2016.

44. Chuang WL, Pacheco J, Zhang XK, Martin MM, Biski CK, Keutzer JM *et al*. Determination of psychosine concentration in dried blood spots from newborns that were identified via newborn screening to be at risk for Krabbe disease. *Clinica Chimica Acta*. 2013;419:73–76.

45. Escolar ML, Kiely BT, Shawgo E, Hong X, Gelb MH, Orsini JJ *et al*. Psychosine, a marker of Krabbe phenotype and treatment effect. *Mol Genet Metab*. 2017;121(3):271–278.

46. Turgeon CT, Orsini JJ, Sanders KA, Magera MJ, Langan TJ, Escolar ML *et al*. Measurement of psychosine in dried blood spots — a possible improvement to newborn screening programs for Krabbe disease. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(5):923–929.

47. Johnson B, Mascher H, Mascher D, Legnini E, Hung CY, Dajnoki A. Analysis of Lyso-Globotriaosylsphingosine in Dried Blood Spots. *Ann Lab Med*. 2013;33(4):274–278.

48. Chien YH, Bodamer OA, Chiang SC, Mascher H, Hung C, Hwu WL. Lyso-globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) levels in neonates and adults with the Fabry disease later-onset GLA IVS4+919G>A mutation. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):881–885.

49. Spada M, Kasper D, Pagliardini V, Biamino E, Giachero S, Porta F. Metabolic progression to clinical phenotype in classic Fabry disease. *Italian Journal of Pediatrics*. 2017;43(1):1.

50. Moser AB, Jones RO, Hubbard WC, Tortorelli S, Orsini JJ, Caggana M *et al*. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Int J Neonatal Screen*. 2016; 2(4).

51. Barendsen RW, Dijkstra IME, Wouter F. Visser, Alders M, Blik J *et al*. Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in the Netherlands (SCAN Study): The X-Factor. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:499.

52. Sarles J, Berthézène P, Le Louarn C, Somma C, Perini JM, Catheline M *et al*. Combining immunoreactive

trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr*. 2005;147(3):302-305

53. Sarles J, Giorgi R, Berthéze P, Munck A, Cheillan D, Dagorn JC *et al*. Neonatal screening for cystic fibrosis: comparing the performances of IRT/DNA and IRT/PAP. *J Cyst Fibros*. 2014; 13(4):384-390.

54. Seror V, Cao C, Roussey M, Giorgi R. PAP assays in newborn screening for cystic fibrosis: a population-based cost-effectiveness study. *J Med Screen*. 2016; 23(2):62-69.

55. Munck A, Delmas D, Audrézet MP, Lemonnier L, Cheillan D, Roussey M. Optimization of the French cystic fibrosis newborn screening programme by a centralized tracking process. *J Med Screen*. 2018; 25 (1): 6–12.

56. Sommerburg O, Lindner M, Muckenthaler M, KholmueLLer D, Lieble S, Feneberg R *et al*. Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis newborn screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a Northern European population. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33: S263–S271.

57. Sommerburg O, Krulísová V, Hammermann J, Lindner M, Stahl M, Muckenthaler M *et al*. Comparison of different IRT-PAP protocols to screen newborns for cystic fibrosis in three central European populations. *J Cyst Fibros*. 2014; 13: 15–23.

58. Sommerburg O, Hammermann J, Lindner M, Stahl M, Muckenthaler M, KholmueLLer D *et al*. Five years of experience with biochemical cystic fibrosis newborn screening based on IRT/PAP in Germany. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50: 655–664

59. Sommerburg O, Stahl M, Hammermann J, Okun JG, Kulozik A, Hoffmann G *et al*. Newborn Screening on Cystic Fibrosis in Germany: Comparison of the new Screening Protocol with an Alternative Protocol. *Klin Padiatr*. 2017; 229(2):59-66.

60. Weidler S, Stopsack KH, Hammermann J, Sommerburg O, Mall MA, Hoffmann GF. A product of immunoreactive

trypsinogen and pancreatitis-associated protein as second-tier strategy in cystic fibrosis newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2016; (15):752–758

61. Schmidt M, Werbrouck A, Verhaeghe N, De Wachter E, Simoens S, Lieven Annemans L *et al*. A model-based economic evaluation of four newborn screening strategies for cystic fibrosis in Flanders, Belgium. *Acta Clin Belg*. 2020;75(3):212-220

62. Cornel MC, Gille JJP, Loeber JG, Vernooij-van Langen AMM, Dankert-Roelse J, Bolhuis PA. Improving test properties for neonatal cystic fibrosis screening in the Netherlands before the nationwide start by May 1st 2011. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(4):635-640.

63. Dankert-Roelse JE, Bouva MJ, Jakobs BS, Janssens HM, de Winter-de KM Groot, Yvonne Schönbeck Y *et al*. Newborn blood spot screening for cystic fibrosis with a four-step screening strategy in the Netherlands. *J Cyst Fibros*. 2019;18(1):54-63.

64. Krulísová V, Balašáková M, Skalická V, Piskááková T, Holubová A, Paderová J *et al*. Prospective and parallel assessments of cystic fibrosis newborn screening protocols in the Czech Republic: IRT/DNA/IRT versus IRT/PAP and IRT/PAP/DNA. *Eur J Pediatr*. 2012; 171(8):1223-1229.

65. Marcão A, Barreto C, Pereira L, Guedes Vaz L, Cavaco J, Casimiro A *et al*. Cystic Fibrosis Newborn Screening in Portugal: PAP Value in Populations with Stringent Rules for Genetic Studies. *Int J Neonatal Screen*. 2018; 22 (4):1-12.

66. Sadik I, Pérez de Algaba I Jiménez R, Benito C, Blasco-Alonso J, Caro P *et al*. Initial Evaluation of Prospective and Parallel Assessments of Cystic Fibrosis Newborn Screening Protocols in Eastern Andalusia: IRT/IRT versus IRT/PAP/IRT. In: *J Neonatal Screen*. 2019;32 (5): 1-12.

67. López RM, Argudo A, Pajares S, Delgado G, Flores JE, Ramón E, Badenas C, Gatner S, Cols M, Asensio O, Fernández RM, Ribes A, Marín JL. Análisis de estrategias con la proteína asociada a pancreatitis como prueba de segundo nivel para la detección de fibrosis quística en el

Programa de Cribado Neonatal de Cataluña. XII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo, Las Palmas de Gran Canaria 18-20 de octubre de 2017.

68. López RM, Argudo A, Pajares S, Delgado G, Flores JE, Ramón E, Badenas C, Gatner S, Cols M, Asensio O, Fernández RM, Ribes A, Marín JL. Analysis of strategies with immunoreactive trypsin and pancreatitis-associated protein for the detection of cystic fibrosis. Application in the Catalonia Neonatal Screening Program. 11th ISNS European Regional Meeting, Bratislava 14-17 octubre 2018.

69. Schwarz E, Liu A, Randall H, Haslip C, Keune F, Murray M *et al.* Use of Steroid Profiling by UPLC-MS/MS as a Second Tier Test in Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: The Utah Experience. *Pediatric Research*. 2009;66(2):230–235.

70. Seo JY, Park HD, Kim JW, Oh HJ, Yang JS, Chang YS *et al.* Steroid profiling for congenital adrenal hyperplasia by tandem mass spectrometry as a second-tier test reduces follow-up burdens in a tertiary care hospital: a retrospective and prospective evaluation. *J Perinat Med*. 2014; 42(1):121-127.

71. Peter M, Janzen N, Sander S, Korsch E, Riepe FG, Sander J. A case of 11beta-hydroxylase deficiency detected in a newborn screening program by second-tier LC-MS/MS. *Horm Res* 2008; 69(4):253–256.

72. Monostori P, Szabó P, Marginean O, Bereczki C, Karg E. Concurrent Confirmation and Differential Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia from Dried Blood Spots: Application of a Second-Tier LC-MS/MS Assay in a Cross-Border Cooperation for Newborn Screening. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(5):311-318.

73. Kösel S, Burggraf S, Fingerhut R, Dörr HG, Roscher AA, Olgemöller B. Rapid Second-Tier Molecular Genetic Analysis for Congenital Adrenal Hyperplasia Attributable to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency. *Clin Chem*. 2005;51(2):298-304.

74. Kopacek C, Prado MJ, da Silva CMD, de Castro SM, Beltrão LA, Vargas PR *et al.* Clinical and molecular profile of newborns with confirmed or suspicious congenital adre-

nal hyperplasia detected after a public screening program implementation. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(3):282-290.

75. Azzari C, la Marca G, Resti M. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: A reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(6):1394–1399.

76. La Marca G, Giocaliere E, Malvagia S, Villanelli F, Funghini S, Ombrone D *et al.* Development and validation of a 2nd tier test for identification of purine nucleoside phosphorylase deficiency patients during expanded newborn screening by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med*. 2016; 54(4):627-632.

77. Al-Mousa H, Al-Dakheel G, Jabr A, Elbadaoui F, Abouelhoda M, Baig M *et al.* High Incidence of Severe Combined Immunodeficiency Disease in Saudi Arabia Detected Through Combined T Cell Receptor Excision Circle and Next Generation Sequencing of Newborn Dried Blood Spots. *Front Immunol*. 2018;9:782.

78. Strand J, Aftab GK, Christian EH, Lundman E, Berge MC, Trømborg AK *et al.* Second-Tier Next Generation Sequencing Integrated in Nationwide Newborn Screening Provides Rapid Molecular Diagnostics of Severe Combined Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2020;11:1417.

79. Bhattacharjee A, Sokolsky T, Wyman SK, Reese MG, Puffenberger E, Strauss K *et al.* Development of DNA confirmatory and high-risk diagnostic testing for newborns using targeted next-generation DNA sequencing. *Genet Med*. 2015; 17(5):337-347.

80. Wang LY, Chen NI, Chen PW, Chiang SC, Hwu WL, Lee NC *et al.* Newborn screening for citrin deficiency and carnitine uptake defect using second-tier molecular tests. *BMC Medical Genetics* 2013, 14:24.

81. Fleige T, Burggraf S, Czibere L, Häring J, Glück B, Keitel LM *et al.* Next generation sequencing as second-tier test in high-throughput newborn screening for nephropathic cystinosis. *European Journal of Human Genetics*. 2020;28:193–201.

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 21 de septiembre de 2020

Aceptado: 15 de octubre de 2020

Publicado: 16 de diciembre de 2020

PRIMER PROGRAMA EUROPEO DE CRIBADO NEONATAL PARA LA INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE: EXPERIENCIA DE TRES AÑOS EN CATALUÑA

Ana Argudo Ramírez^(*) (1), Andrea Martín Nalda^(*) (2), José Luis Marín Soria (1), Rosa María López Galera (1), José Manuel González de Aledo Castillo (1), Sonia Pajares García (1), Jacques G. Rivière (2), Mónica Martínez Gallo (3), Roger Colobran (3,4), Alba Parra Martínez (3), Antonia Ribes Rubio (1), Rosa María Fernández Bardon (5), Laia Asso Ministrall (5), Blanca Prats Viedma (5), Judit García Villoria (1) y Pere Soler Palacín (2)

(1) Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic. Barcelona. España.

(2) Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Institut de Recerca Vall d'Hebron. Centro Jeffrey Modell para el diagnóstico e investigación en inmunodeficiencias primarias. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

(3) Servicio de Inmunología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Institut de Recerca Vall d'Hebron. Centro Jeffrey Modell para el diagnóstico e investigación en inmunodeficiencias primarias. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

(4) Servicio de Genética. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Institut de Recerca Vall d'Hebron. Centro Jeffrey Modell para el diagnóstico e investigación en inmunodeficiencias primarias. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

(5) Servicio de Salud Materno-Infantil. Subdirección General de Promoción de la Salud. Agencia de Salud Pública de Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Barcelona. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

(*) Estos autores han contribuido por igual en el artículo.

RESUMEN

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) es la forma más grave de inmunodeficiencia primaria, que afecta sobre todo a los linfocitos T, y puede ser detectada al nacer mediante la cuantificación de los círculos de excisión del receptor de linfocitos T (TREC) en una muestra de sangre impregnada en papel (DBS). La detección precoz de esta enfermedad permite establecer de forma temprana un tratamiento adecuado en el paciente, permitiendo así su curación. El cribado neonatal de IDCG comenzó en Cataluña en enero de 2017, siendo la primera región española y europea en incluirla oficial y universalmente en su programa. En el presente trabajo se presentan los resultados obtenidos durante los tres primeros años y medio de experiencia (enero 2017 – junio 2020) empleando el kit *EnLite Neonatal TREC* (Perkin Elmer), con un *cutoff* de detección de TREC de 20 copias/μL. De 222.857 recién nacidos analizados, cuarenta y ocho fueron detecciones positivas: tres casos de IDCG (incidencia de 1:74.285); diecisiete casos de linfopenia T no IDCG (incidencia de 1:13.109); veintidós casos falsos positivos (recuento de linfocitos inicialmente normal, con normalización de TREC entre los tres y seis meses de vida); un caso con linfopenia transitoria (con un recuento de linfocitos inicialmente bajo, que se normaliza en los meses siguientes); y cinco pacientes se encuentran todavía en estudio.

Los resultados obtenidos aportan evidencias de los beneficios que supone incluir esta enfermedad en los programas de cribado neonatal. Podría ser necesario un seguimiento todavía más prolongado para acabar de definir la incidencia exacta de IDCG en Cataluña.

Palabras clave: Cribado neonatal, Inmunodeficiencia combinada grave, TREC, IDCG, Deficiencia PNP, Programa de Cribado Neonatal de Cataluña.

ABSTRACT

First universal newborn screening program for severe combined immunodeficiency in Europe. Three-years' experience in Catalonia

Severe combined immunodeficiency (SCID), the most severe form of T-cell immunodeficiency, can be screened at birth by quantifying T-cell receptor excision circles (TREC) in dried blood spot (DBS) samples. Early detection of this condition speeds up the establishment of appropriate treatment and increases the patient's life expectancy. Newborn screening for SCID started in January 2017 in Catalonia, the first Spanish and European region to universally include this testing. The results obtained in the first three years and a half of experience (January 2017 – June 2020) are shown here, using *EnLite Neonatal TREC* kit (Perkin Elmer) with 20 copies/μL as TREC detection cutoff. Of 222,857 newborns screened, 48 tested positive: three patients were diagnosed with SCID (incidence 1:74,285); 17 patients had clinically significant T-cell lymphopenia (non-SCID) with an incidence of 1 in 13,109 newborns; twenty two patients were considered false-positive cases because of an initially normal lymphocyte count with normalization of TREC between 3 and 6 months of life; one case had transient lymphopenia due to an initially low lymphocyte count with recovery in the following months; and five patients are still under study.

The results obtained provide further evidence of the benefits of including this disease in newborn screening programs. Even longer follow-up could be necessary to define the exact incidence of SCID in Catalonia.

Key words: Newborn screening, Severe combined immunodeficiency, TREC, SCID, PNP deficiency, Catalonia Newborn Screening Program.

Cita sugerida: Argudo Ramírez A, Martín Nalda A, Marín Soria JL, López Galera RM, José Manuel González de Aledo Castillo JM, Pajares García S, Rivière JG, Martínez Gallo M, Colobran R, Parra Martínez A, Ribes Rubio A, Fernández Bardon RM, Asso Ministrall L, Prats Viedma B, García Villoria J, Soler Palacín P. Primer programa europeo de cribado neonatal para la inmunodeficiencia combinada grave: experiencia de tres años en Cataluña. Rev Esp Salud Pública. 2020; 94: 16 de diciembre e202012153.

Correspondencia:
Ana Argudo Ramírez
Hospital Clínic - Sede Maternidad
Edificio Helios III, planta baja
C/ Mejía Lequerica, s/n
08028 Barcelona, España
argudo@clinic.cat

INTRODUCCIÓN

El cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) se implementó inicialmente en Wisconsin (Estados Unidos de América) en 2008. Actualmente, ya se realiza en todos los estados de ese país, así como en Taiwán, Israel, Nueva Zelanda, Noruega, y diferentes provincias de Canadá, Suiza, Alemania, Irlanda, Suecia, Italia y Australia⁽¹⁾. En Cataluña, el cribado neonatal de IDCG se implantó el 1 de enero de 2017, convirtiéndose en la primera comunidad autónoma (CCAA) de España y en la primera región de Europa en incluirla de forma oficial y universal en su programa de cribado. El beneficio coste-efectivo de incluir la IDCG en los programas de cribado se ha demostrado tanto en EEUU⁽²⁾ como en Europa⁽³⁾ y, actualmente, se encuentra en evaluación a nivel nacional para decidir su inclusión.

La IDCG es la forma más grave de inmunodeficiencia primaria (afecta a los linfocitos T y B) y se caracteriza en la mayoría de las ocasiones por una linfopenia grave de linfocitos T. Su incidencia en nuestra población es de aproximadamente 1:60.000 recién nacidos, con importantes variaciones geográficas^(4,5). Estos pacientes requieren una intervención clínica inmediata para prevenir infecciones graves y daño orgánico, así como para poder instaurar precozmente el tratamiento curativo, mejorando así su supervivencia (92%)⁽⁶⁾. El tratamiento consiste en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)⁽⁷⁾ o, en casos seleccionados, el tratamiento enzimático sustitutivo o la terapia génica⁽¹⁾.

El cribado neonatal de la IDCG se realiza principalmente mediante la cuantificación de los círculos de escisión del gen del receptor de linfocitos T (del inglés, *T-cell Receptor Excision Circles*, TREC). Los TREC son moléculas de ADN circulares estables formadas por

el reordenamiento del gen del receptor del linfocito T durante su diferenciación en el timo, siendo un marcador de linfocitos T de reciente formación (esta población celular está extremadamente disminuida en la mayoría de los recién nacidos con una IDCG). El número de copias de TREC se determina usando métodos cuantitativos basados en la amplificación de ácidos nucleicos (PCR)⁽⁸⁾. La determinación de KREC (del inglés, *K-deleting Recombination Excision Circles*) en el cribado neonatal podría permitir detectar algunas otras entidades con defectos de linfocitos B (como la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X), aunque, en la actualidad, esta determinación no se incluye en la mayoría de programas de cribado universal de la IDCG⁽¹⁾.

La cuantificación de TREC a través del cribado neonatal también permite identificar otras formas clínicamente relevantes de linfopenia T, como el síndrome de microdeleción 22q11 (DiGeorge)⁽⁹⁾, el síndrome de Down o el síndrome CHARGE, entre otros^(10,11).

En Cataluña, el programa de cribado neonatal comenzó con la detección de la fenilcetonuria en 1969 y el hipotiroidismo congénito en 1982. Actualmente, aproximadamente 65.000 recién nacidos al año son cribados para la detección de veinticuatro enfermedades (fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito, fibrosis quística, enfermedad de células falciformes, aminoacidopatías, acidurias orgánicas y defectos de la beta oxidación mitocondrial), siendo la IDCG la última en incluirse⁽¹²⁾. En el presente trabajo se presentan los resultados obtenidos en los tres primeros años y medio de experiencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio todas las muestras de sangre impregnada en papel (DBS) (n=222.857) recibidas en estos tres años y medio en el laboratorio del Programa de Cribado

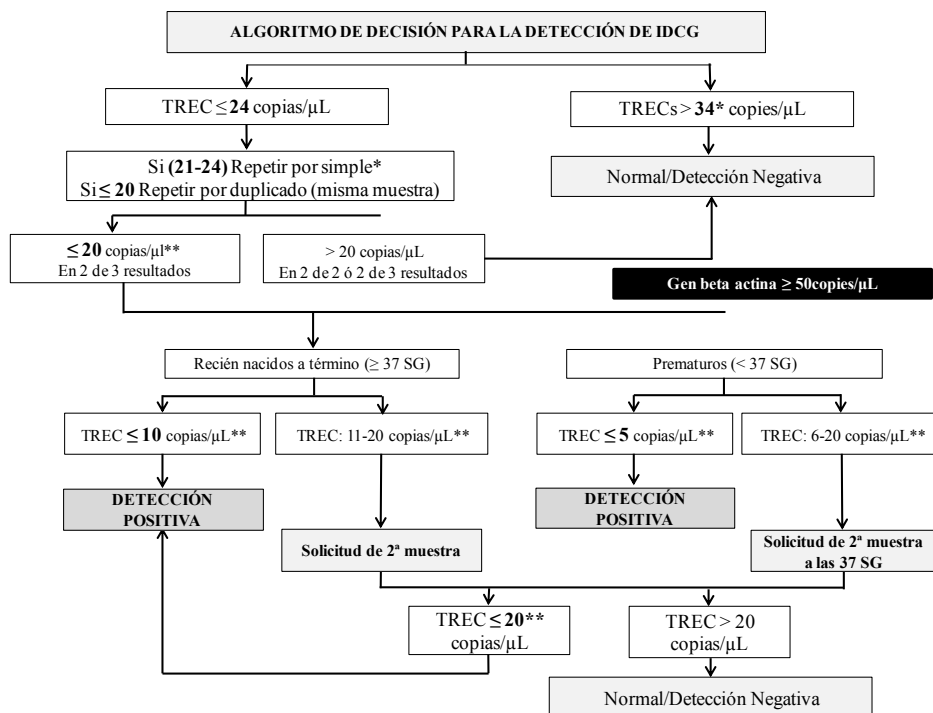
Neonatal (PCN) de Cataluña. Se excluyeron del estudio las muestras con las siguientes características: toma de la muestra antes de las 44 horas o después de los siete días de vida; transfusiones; pobre amplificación del ADN; y/o mala calidad/escasa cantidad de muestra. Una vez descartadas estas muestras, el estudio se realizó en 220.706 recién nacidos (RN).

Desde el 1 de enero de 2017 al 30 de junio de 2017, se llevó a cabo el estudio piloto prospectivo con 33.040 RN para la validación e implementación de nuestra estrategia, obteniendo resultados comparables a los descritos por el fabricante.

En enero de 2018 se actualizó el algoritmo de decisión, disminuyendo el *cutoff* de repetición (análisis por duplicado) de 34 a 24 copias/ μ L de TREC. En enero de 2019 incorporamos un criterio para repetir únicamente por simple los resultados entre 21 y 24 copias/ μ L (manteniendo la repetición por duplicado de los resultados menores o iguales a 20 copias/ μ L). Así pues, el algoritmo que utilizamos actualmente se resume en la **figura 1**.

La realización del estudio para la inclusión de la IDCG en el PCN de Cataluña fue aprobado por el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. El consentimiento informado se

Figura 1
Algoritmo de decisión para la detección de IDCG a través del cribado neonatal.



(*) El *cutoff* de repetición cambió de 34 a 24 copias/ μ L en 2018; (**) Si el gen beta-actina es < 50 copias/ μ L se solicita una segunda muestra debido a la insuficiente calidad de la muestra; Abreviaturas: TREC, círculos de escisión del gen del receptor de linfocitos T.

solicitó a los padres o tutores legales de los pacientes incluidos en el estudio, a los que se les tuvo que realizar un análisis genético.

La cuantificación de TREC en DBS (discos de 1,5 mm de diámetro) se realizó con el kit *EnLite Neonatal TREC* (Perkin Elmer, Turku, Finlandia). Esta metodología consiste en una amplificación de ácidos nucleicos mediante PCR con una lectura fotométrica posterior (fluorescencia a tiempo resuelto y transferencias de energía de resonancia -del inglés *TR-FRET*-). Se realizó la detección de forma simultánea de TREC y del gen beta actina (empleado como control interno de la reacción en cada muestra). Empleando placas de PCR de 96 pocillos, el proceso incluyó una primera parte de elución del ADN de la muestra y una segunda de amplificación de TREC y beta actina, mediante PCR e hibridación con sondas específicas. Posteriormente, la placa fue leída en el fluorómetro *Victor EnLite* (Perkin Elmer), obteniendo resultados de ambos en concentración (copias/ μ L).

Las detecciones positivas fueron notificadas a la Unidad Clínica de Referencia Diagnóstica (UCRD) para iniciar la evaluación clínica e inmunológica.

Se calculó la tasa de repetición en la primera muestra, la tasa de solicitud de segundas muestras y la tasa de detección positiva. Para la validación de los resultados se emplearon los programas informáticos *Specimen Gate* (Perkin Elmer) y *Nadons* (Limit4, Barcelona, España).

Todos los casos fueron visitados en la consulta antes de los siete días tras la comunicación a la UCRD, donde se siguió el protocolo mostrado en la **figura 2** para la evaluación clínica e inmunológica. Se recogieron antecedentes médicos y familiares y se realizó un meticuloso examen físico. Además, se ofreció a las familias soporte psicológico, comenzando desde la primera visita.

Para el análisis estadístico se empleó el programa informático SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTADOS

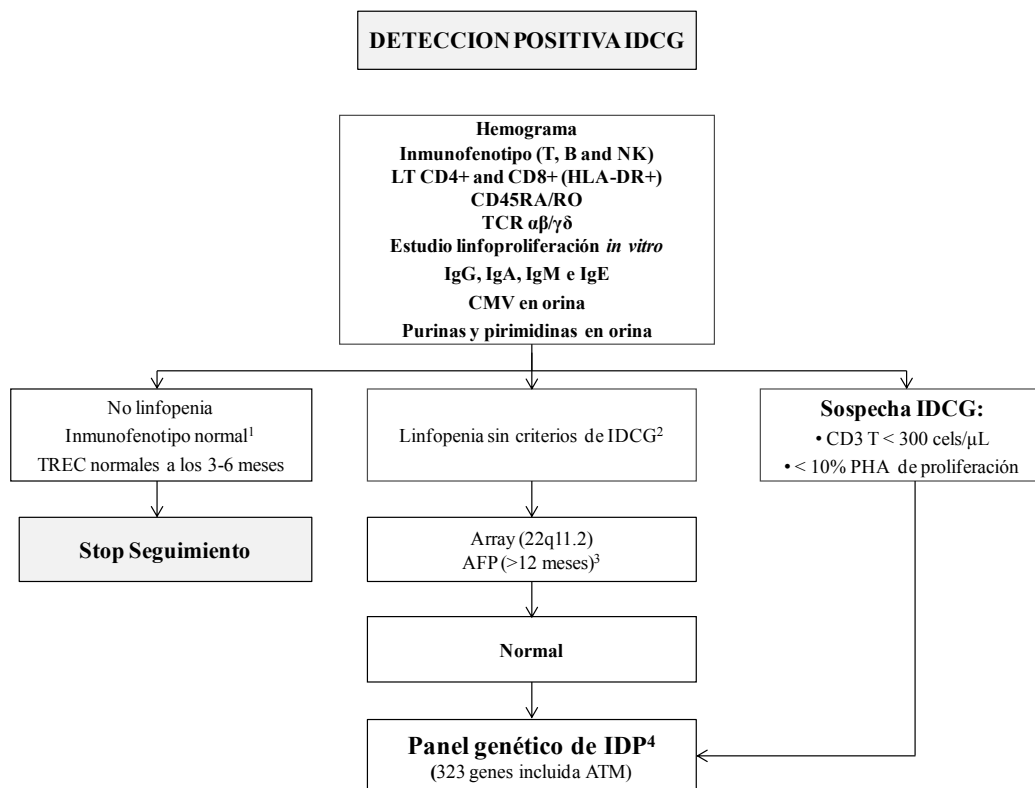
Demográficos. De los 220.706 RN cribados, el 51,5% fueron de sexo masculino y el 48,5% femenino. La mediana de tiempo de toma de muestra fue de 50 horas desde el nacimiento (rango intercuartílico (IQR), 49-60). La mediana de edad gestacional fue de 39 semanas (38-40); 0,6% de prematuros extremos ($n=1.324$); 5,9% de prematuros ($n=13.021$); y 93,5% RN a término ($n=206.361$). La mediana del peso al nacer fue de 3.300 g (3.010-3.590) (**tabla 1**).

La mediana de TREC en la población estudiada fue de 101 copias/ μ L (IQR: 67-154), siendo 20 copias/ μ L (*cutoff* de detección) el percentil 0,6. En la **tabla 1** se muestran los diferentes valores de TREC para los subgrupos mencionados.

Valores de *cutoff* y tasas. Los resultados globales mostraron una tasa de repetición del 2%, una tasa de solicitud de segundas muestras del 0,2% y una tasa de detección positiva del 0,02% (**figura 3**). Con la aplicación del *cutoff* de repetición inicial de 34 copias/ μ L (percentil 3) en el primer algoritmo empleado (enero 2017-diciembre 2017), se obtuvo una tasa de repetición del 3,34%, con tasas de solicitud de segunda muestra y de detección positiva equivalentes a las globales. Después de reducir el *cutoff* de detección a 24 copias/ μ L (percentil 1), se obtuvo una tasa de repetición del 1,4% en 2018, 1,5% en 2019 y 1,6% en el primer semestre de 2020. El *cutoff* de detección se mantuvo en 20 copias/ μ L (percentil 0,6), obteniendo tasas de solicitud de segunda muestra y de detección positiva similares todos los años.

Detecciones positivas. De las casi 221.000 muestras, se obtuvieron cuarenta y ocho detecciones

Figura 2
Protocolo inmunológico y genético en los casos positivos de IDCG.



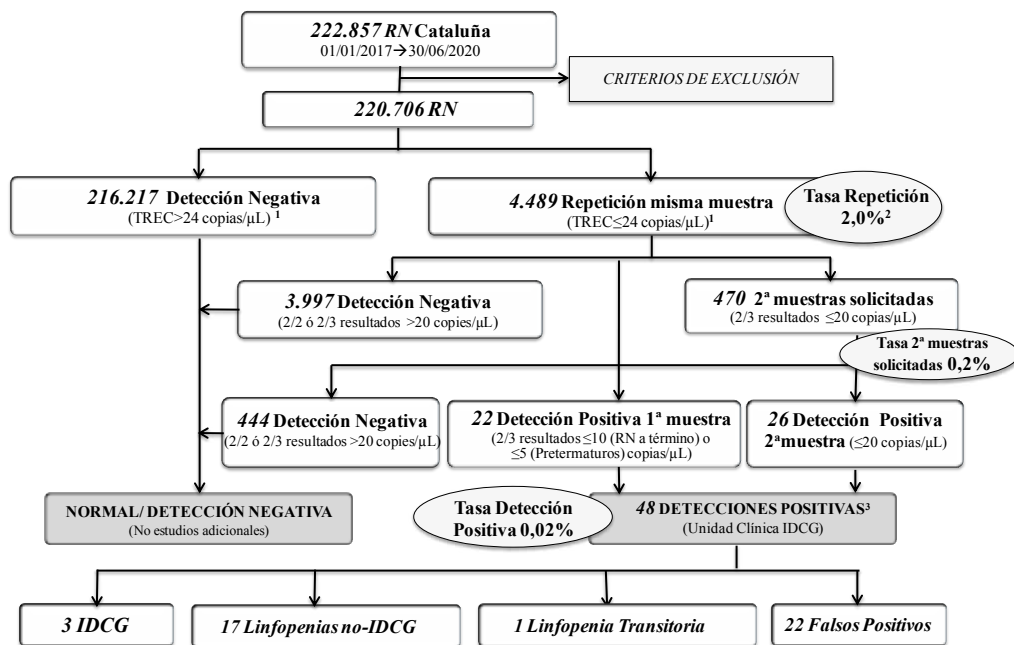
(1) Protocolo de citometría de flujo publicado en Argudo-Ramírez et al⁽¹²⁾; (2) Criterios de linfopenia y de IDCG según Kwan et al⁽⁶⁾; (3) Los valores de AFP no son útiles antes de los 12 meses de edad, por lo que AFP se estudió solo en pacientes mayores de un año sin un diagnóstico alternativo; (4) La lista de los 323 genes del panel de IDP se encuentra publicada en⁽¹²⁾; Abreviaturas: AFP, alfa-fetoproteína; ATM, ataxia telangiectasia; B, linfocitos B; CMV, citomegalovirus; Ig, inmunoglobulina; NK, células natural killer; IDP, Inmunodeficiencia primaria; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; T, linfocitos T; TCR, receptor de linfocitos T; TREC, círculos de escisión del gen del receptor de linfocitos T.

Tabla 1
Datos demográficos y valores de TREC en la población estudiada.

Tamaño muestral		n=220.706 ⁽¹⁾	TREC, copias/μL, mediana (IQR)	p-valor ⁽³⁾
Total RN		-	101 (67-152)	-
Sexo	Masculino	51,5% (113.663)	95 (63-109)	<0,05
	Femenino	48,5% (107.043)	109 (72-164)	
Toma de muestra, horas, mediana (IQR)		50 (49-60)	-	-
Semanas de gestación (SG), mediana (IQR)		39 (38-40)	-	-
Prematuros extremos, <32 SG, % (n)		0,7% (1.545)	72 (44-131)	<0,05
Prematuros, 32-36 SG, % (n)		5,6% (12.360)	95 (62-152)	
RN a término, ≥37 SG, % (n)		93,8% (206.801)	101 (67-154)	
Peso al nacer en RN a término⁽²⁾, gramos, mediana (IQR):		3.300 (3.010-3.590)	-	-
Bajopeso, % (n)		3,6% (7.445)	92 (59-138)	<0,05
Normopeso, % (n)		96,4% (199.356)	102 (67-154)	

(1) Tamaño muestral después de aplicar los criterios de exclusión; (2) Recién nacidos a término (n=206.801); (3) Los test U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis se usaron para la comparación entre grupos (p-valor calculado con un 5% de nivel de significancia); Abreviaturas: IQR, rango intercuartílico; RN: recién nacidos; SG: semanas de gestación.

Figura 3
Resultados del Programa de Cribado Neonatal de IDCG en Cataluña
durante el periodo de estudio (enero 2017 - junio 2020)



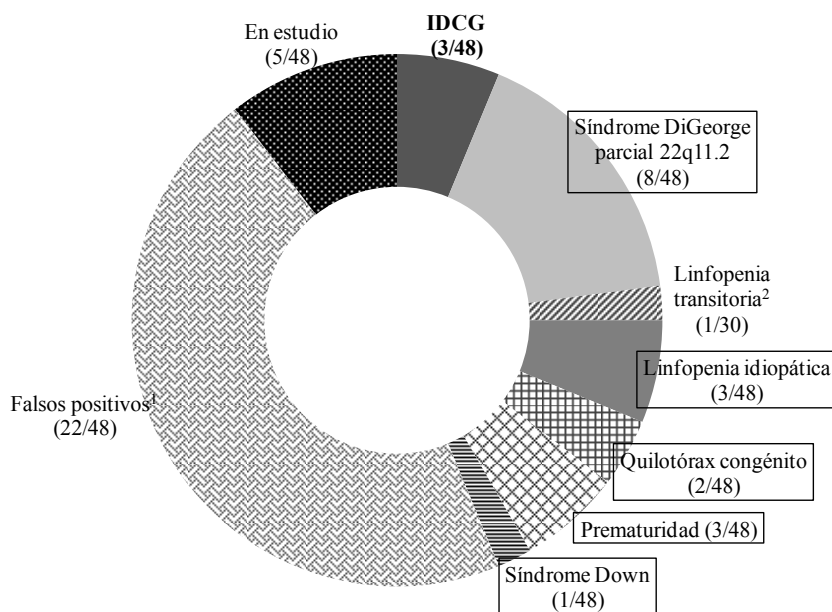
(1) *Cutoff* desde 2018 (*cutoff* de 2017 = 34 copias/μL; (2) Tasa de repetición (TR) de todo el periodo (TR de 2017=3,34% (*cutoff*=34 copias/μL); TR de 2018-2020 = 1,5% (*cutoff*=24 copias/μL); (3) Cinco pacientes se encuentran actualmente en estudio; Abreviaturas: RN, recién nacidos; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave.

positivas (TREC menor o igual a 20 copias/ μ L), veintidós fueron en primera muestra (45,8%) y veintiséis en segunda muestra (54,2%). En ninguno de los casos hubo historia de tratamiento con inmunosupresión materna.

Los RN con detección positiva fueron derivados a la UCRD de IDCG según el protocolo establecido. Los diferentes diagnósticos de las cuarenta y ocho detecciones positivas se muestran en la **figura 4** y fueron los siguientes: IDCG (tres), síndrome de DiGeorge parcial 22q11 (ocho), linfopenia idiopática (tres), quilotórax congénito (dos),

prematuridad (tres) y síndrome de Down (uno). Veintidós pacientes fueron falsos positivos (TREC inicialmente bajos y recuento normal de linfocitos, con normalización de TREC entre los tres y seis meses de vida), un paciente tuvo linfopenia transitoria (TREC y linfocitos inicialmente bajos, con recuperación en los siguientes meses). Cinco pacientes siguen actualmente en estudio, con diagnóstico de IDCG excluido, pero con necesidad de nuevos análisis de TREC a los tres y seis meses de vida. La incidencia de linfopenia T clínicamente significativa no-IDCG fue de 1:13.109 recién nacidos (35% de las detecciones positivas).

Figura 4
Diagnóstico definitivo de los pacientes con detección positiva de IDCG en Cataluña (enero 2017 - junio 2020)



(1) Falso-positivo debido al recuento de linfocitos inicial normal con normalización de TREC entre los 3-6 meses de vida;
(2) Linfopenia transitoria debido a un recuento bajo de linfocitos inicial con recuperación en los meses siguientes; Nota: El diagnóstico final de los 18 pacientes con linfopenia no-IDCG son los que se ven enmarcados (n=18); Abreviaturas: IDCG, inmunodeficiencia combinada grave.

La incidencia de IDCG en Cataluña fue de 1:74.285 recién nacidos. Los tres recién nacidos detectados y diagnosticados de IDCG presentaron las siguientes características:

El primer paciente detectado de IDCG fue un varón caucásico de treinta y cinco semanas de gestación con cero copias de TREC/ μ L en el cribado neonatal. El recuento de linfocitos fue de $0,4 \times 10^9/L$, con un inmunofenotipo T-B-NK⁺ y una respuesta proliferativa a mitógenos ausente. Se realizó la secuenciación completa del exoma, pero no se encontraron mutaciones causales. El paciente se sometió a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) a los dos meses de vida (utilizando un acondicionamiento de intensidad reducida), con una buena evolución clínica y una reconstitución inmunológica completa.

El segundo paciente detectado de IDCG fue un varón de treinta y ocho semanas de gestación con cero copias de TREC/ μ L en el cribado neonatal y padres consanguíneos marroquíes. Tenía antecedentes de hermana fallecida en Marruecos, presentando sintomatología descrita compatible con IDCG tipo Omenn. El recuento de linfocitos fue de $0,4 \times 10^9/L$ con un inmunofenotipo T-B-NK⁺ y una respuesta proliferativa a mitógenos ausente. Se realizó un panel de secuenciación masiva (NGS) que incluía 323 genes causantes de IDP, y se encontró una mutación patogénica en homocigosis en el gen *RAG2* (c.1338C>G / p.Cys446Trp). Ambos padres eran portadores de la mutación en heterocigosis. El paciente se sometió a un TPH a los dos meses de vida (utilizando un acondicionamiento de intensidad reducida), con una buena evolución clínica y una reconstitución inmunológica completa.

El tercer paciente detectado de IDCG se diagnosticó como deficiencia de purina nucleósido fosforilasa (PNP). Fue un varón de cuarenta semanas de gestación con cuatro

copias de TREC/ μ L en el cribado neonatal y padres consanguíneos marroquíes. El recuento de leucocitos fue de $4,02 \times 10^9/L$ con presencia de linfopenia ($0,9 \times 10^9/L$), un inmunofenotipo T-B+NK⁺ y una respuesta proliferativa a mitógenos ligeramente disminuida (45% del control). En el análisis genético (mediante el mismo panel NGS de 323 genes anteriormente descrito) se encontró una mutación patogénica en homocigosis en el gen *PNP* (c.602A>G/p. Glu201Gly), siendo ambos padres heterocigotos para dicha mutación. El paciente se sometió a los dos meses de vida a un TPH haploidentico de su padre (acondicionamiento de intensidad reducida), con una buena evolución clínica y una reconstitución inmunológica completa hasta el momento y sin señales de daño neurológico. Los estudios bioquímicos mostraron un aumento de la concentración de guanosina, inosina, desoxiguanosina y desoxinosina en orina, y una disminución de la concentración de ácido úrico en plasma, así como una actividad enzimática de PNP disminuida en DBS.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo exponemos nuestra experiencia en el programa de cribado neonatal de IDCG en Cataluña mediante la cuantificación de TREC, la cual nos ha permitido detectar pacientes asintomáticos afectados de una IDCG, así como condiciones de linfopenia no IDCG. Después de tres años y medio de experiencia y más de 223.000 RN cribados se detectaron tres pacientes con IDCG y diecisiete con otras condiciones. Además, consolidamos nuestra estrategia de detección, así como el protocolo de caracterización, diagnóstico y seguimiento de los casos positivos.

Como iniciativa pionera en Europa, fomentamos la definición de un único enfoque técnico para el cribado neonatal de IDCG, de cara a facilitar futuros estudios comparativos entre diferentes países. En esta línea, decidimos

implementar el kit *EnLite Neonatal TREC* (Perkin Elmer, Turku, Finlandia), disponible comercialmente, que también ha sido validado por otros grupos, mostrando valores de mediana de TREC comparables con los publicados^(13,14,15,16). Este kit permite la elución de ADN y la amplificación de la secuencia de interés en un solo proceso, así como una estandarización y reproducibilidad en cumplimiento con la norma ISO 15189. Con el objetivo de minimizar la variabilidad entre lotes ya descrita anteriormente⁽¹⁴⁾, decidimos establecer un *cutoff* de repetición (por duplicado) que fuera superior al *cutoff* de detección (solicitud de segunda muestra), para disponer de un intervalo o zona gris entre ambos. El *cutoff* de repetición inicial de 34 copias/ μ L (percentil 3) se decide cambiar a 24 copias/ μ L (percentil 1) en 2018, tras análisis y valoración de los datos acumulados; mientras que el *cutoff* de solicitud de segunda muestra se mantiene en 20 copias/ μ L. Con este cambio se consigue una reducción en la tasa de repetición del 3,3% (considerada demasiado alta en comparación con lo publicado por otros autores⁽¹⁷⁾) al 1,4% (ahora sí, comparable), obteniendo también una reducción en el coste por paciente analizado.

Con nuestro algoritmo de detección se obtiene una tasa de solicitud de segunda muestra del 0,2% y una tasa de detección positiva del 0,02%, similares a las tasas publicadas y resumidas en la revisión de van der Spek *et al*⁽¹⁷⁾. Además, los percentiles de nuestra población correspondientes a los *cutoffs* empleados son comparables a los correspondientes a otras enfermedades incluidas en nuestro programa, tales como hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria entre otras.

Más tarde, en 2019 se introduce la repetición por simple en los casos en los que los TREC estuvieran en el intervalo entre 21 y 24 copias/ μ L. A pesar de esta mejora, tenemos la intención de reevaluar los datos cuando alcancemos una

experiencia de cinco años, ya que consideramos que es posible una disminución mayor tanto del *cutoff* de repetición como del de detección, optimizando aun más nuestro algoritmo y sin riesgo de perder diagnósticos de IDCG.

Desde el punto de vista metodológico, cabe destacar que mediante nuestro método no se pudo cuantificar las copias de beta-actina en algunas de las muestras de control externo de la calidad del programa *Proficiency Testing* del CDC. Este problema pudo estar relacionado con algún tipo de inhibición de PCR con esta metodología, tal y como nos sugirió el propio CDC. No obstante, esta limitación no afecta los resultados de muestras de pacientes para la detección de IDCG.

Existen varios estudios que han utilizado la cuantificación de TREC y KREC de forma combinada en cribado para detectar simultáneamente los defectos de linfocitos T y B^(18,19), incluido un estudio pionero realizado en España por De Felipe *et al*⁽²⁰⁾. Sin embargo, nosotros decidimos centrarnos en los pacientes con IDCG clásica que cumplieran completamente con los criterios de cribado neonatal, acorde a la experiencia en Estados Unidos^(6,8). Aunque la inclusión de la cuantificación de KREC junto con los TREC permitiría la detección de pacientes con mutaciones hipomórficas de fenotipo *leaky* IDCG y déficit de adenosina desaminasa de aparición tardía (ADA)^(19,21,22), también podría resultar en un aumento de detecciones de falsos positivos, los cuales se traducirían en mayores tasas de repetición, solicitud de segundas muestras y detección. Por otro lado, cabe destacar que en el PCN de Cataluña, desde noviembre de 2019, se incluye en el estudio del cribado ampliado por espectrometría de masas en tándem la cuantificación de la concentración de adenosina y desoxiadenosina en DBS (kit *NeoBase 2 Non-derivatized MSMS*, Perkin Elmer), de manera que los casos de déficit de ADA que no son

detectados por el método de TREC serían detectados con esta metodología.

En total, hay cuarenta y ocho detecciones positivas en los 220.706 recién nacidos cribados (222.857 antes de aplicar los criterios de exclusión). Todos son remitidos a la UCRD de IDCG según protocolo: veintidós pacientes resultan falsos positivos, debido a los recuentos de linfocitos totales, inicialmente normales, con normalización de TREC entre los tres y seis meses de vida, mientras que uno muestra linfopenia transitoria al principio, con recuperación en los meses siguientes, y cinco se encuentran actualmente en estudio (aunque ninguno de los cinco pacientes en estudio cumple con los criterios de IDCG definidos según Kwan *et al*⁽⁶⁾).

El diagnóstico de los tres casos positivos permitió la derivación oportuna y precoz a un centro de tratamiento especializado para TPH, antes de la aparición de cualquier manifestación clínica que hubiese podido influir en la supervivencia del paciente y en la evolución del TPH. Los pacientes evolucionaron muy favorablemente, logrando una reconstitución de la función inmunológica completa. Cabe mencionar que, en el tercer caso positivo detectado, diagnosticado con deficiencia de PNP, se encontró una mutación nueva en el gen *PNP*, aún no descrita en la literatura como causante de la enfermedad (datos aún no publicados).

La incidencia de IDCG encontrada en nuestro estudio (1:74.285) es similar a la descrita en otros países de Europa Occidental y EEUU^(6,7,17), siendo superior a la publicada previamente por nuestro grupo en 2019 (1:130.903) ya que, como anticipamos, después de alcanzar los 200.000 RN cribados la incidencia se consolida. Además, creemos que la incidencia irá aumentando en los próximos años, basándonos en un estudio retrospectivo

realizado en nuestra CCAA previamente al inicio del cribado, donde la incidencia obtenida de casos de IDCG diagnosticados clínicamente fue de 1:57.000 RN (datos no publicados).

Hemos de añadir que la detección temprana de pacientes con síndrome de deleción 22q11.2 permite una intervención rápida para anticipar complicaciones, según lo publicado por nuestro grupo⁽⁹⁾.

Cabe destacar que uno de los puntos fuertes de nuestro enfoque en el cribado de esta enfermedad es el apoyo psicológico ofrecido a las familias, ya que un resultado positivo en cualquier programa de cribado es motivo de preocupación para los padres. El apoyo psicológico se intensifica en los momentos más complicados, como al ingreso en el hospital, y los padres son acompañados en todas las fases relacionadas con el trasplante.

Como conclusiones, decir que la cuantificación de TREC en el cribado neonatal para la detección de IDCG se implementó satisfactoriamente en el programa de Cataluña⁽¹²⁾. Después de una experiencia de tres años y medio, y más de 222.000 recién nacidos cribados, se identificaron tres pacientes con IDCG y otros diecisiete pacientes con otras causas de linfopenia que también se beneficiaron del PCN. Además, consolidamos nuestra estrategia de detección, así como el protocolo de caracterización, diagnóstico y seguimiento de casos positivos. Las tasas de repetición, solicitud de segundas muestras y de detección positivas son similares a los datos publicados. Nuestros resultados proporcionan más evidencia para apoyar la inclusión de la IDCG en los programas de cribado en el resto de las comunidades autónomas, así como en otras regiones y países. Es posible que siga siendo necesario un seguimiento más prolongado para acabar de definir la incidencia exacta de IDCG en Cataluña.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Marie Audrain (CHU de Nantes, Francia), por su contribución al desarrollo del algoritmo. Al Sr. Antoni Comín (exconsejero de Salud de la Generalitat de Cataluña), por su implicación personal con la implantación del Cribado Neonatal de la IDCG en Cataluña. A la Dra. Rosa M^a Fernández (exdirectora del Departamento de Salud Materno-Infantil), por su apoyo y profesionalidad con el PCN de Cataluña. A la Sra. Anna Fabregas, por dar soporte psicológico a todos los padres de los pacientes con detección positiva de IDCG. A la Sra. Marta Parellada y a la Sra. Yania Quintero, por su enorme labor administrativa y técnica, respectivamente, durante la implantación de la enfermedad en el PCN de Cataluña. A la Asociación Catalana de Inmunodeficiencias Primarias, la Fundación BCN-PID y al grupo PID de las Sociedades Catalanas de Pediatría e Inmunología, por su gran ayuda para la implementación del cribado neonatal de la IDCG en Cataluña. Agradecemos también la implicación y labor de todo el personal técnico del laboratorio de cribado neonatal del Hospital Clínic de Barcelona y del departamento de inmunología del Hospital Vall d'Hebron.

BIBLIOGRAFÍA

1. van der Burg M, Mahlaoui N, Gaspar HB, Pai SY. Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr*. 2019;7:373.
2. Modell V, Knaus M, Modell F. An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia. *Immunologic Research*. 2014 Oct;60(1):145-152.
3. Van der Ploeg C, Blom M, Bredius R, van der Burg M, Schielen P, Verkerk PH *et al*. Cost-effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *European journal of pediatrics*. 2019;178(5):721-729.
4. Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev*. 2019; 287(1):241-252.
5. Audrain M, Léger A, Hémond, Mirallié S, Cheillan D, Rimbart MGM *et al*. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency: Analytic and Clinical Performance of the T Cell Receptor Excision Circle Assay in France (DEPISTREC Study). *J Clin Immunol*. 2018; 38(7):778-786.
6. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK *et al*. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014; 312(7):729-738.
7. Buckley R, Schiff SE, Schiff RI, Markert ML, Williams LW, Roberts JL *et al*. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N. Engl. J. Med*. 1999;340:508-516.
8. Chan K, Puck JM. (2005). "Development of a population-based screening for severe combined immunodeficiency". *J. Allergy Clin. Immunol*. 115: 391-398.
9. Martín-Nalda A, Cueto-González AM, Argudo-Ramírez A, Marín-Soria JL, Martínez-Gallo M, Colobran R *et al*. Identification of 22q11.2 deletion syndrome via newborn screening for severe combined immunodeficiency. Two years' experience in Catalonia (Spain). *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(12):e1016.
10. King J, Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. *J Clin Immunol*. 2018;38:56-66.
11. Routes J, Verbsky J. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018; 18(6):34.
12. Argudo-Ramírez A, Martín-Nalda A, Marín-Soria JL, López-Galera RM, Pajares-García S, González de Aledo Castillo JM *et al*. "First universal newborn screening program for severe combined immunodeficiency in Europe. Two-years' experience in Catalonia (Spain)". *Front Immunol*. 2019;10:2406.

13. Rechavi E, Lev A, Simon AJ, Stauber T, Daas S, Saraf-Levy T *et al.* First Year of Israeli Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency – Clinical Achievements and Insights. *Front. Immunol.* 2017;8:1448.
14. Audrain M, Léger A, Hémont, Mirallié SM, Cheillan D, Rimbart MGM *et al.* Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency: Analytic and Clinical Performance of the T Cell Receptor Excision Circle Assay in France (DEPISTREC Study). *J Clin Immunol.* 2018; 38(7):778-786.
15. Blom M, Pico-Knijnenburg I, Sijne-van Veen M, Boelen A, Bredius RGM, van der Buergh M *et al.* An evaluation of the TREC assay with regard to the integration of SCID screening into the Dutch newborn screening program. *Clin Immunol.* 2017; 180:106-110.
16. Adams SP, Rashid S, Premachandra T, Harvey K, Ifederu A, Wilson MC *et al.* Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex TREC screening assay. *J Clin Immunol.* 2014; 34:323-330.
17. Van der Spek J, Groenwold RHH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: a systematic review. *J Clin Immunol.* 2015; 35:416-430.
18. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterström RH, King J *et al.* Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden – a 2-Years Pilot TREC and KREC Screening Study. *J Clin Immunol.* 2017; 37:51-60.
19. Nourizadeh M, Shakerian L, Borte S, Fazlollahi M, Badalzadeh M, Houshmand M *et al.* Newborn screening using TREC/KREC assay for severe T and B cell lymphopenia in Iran. *Scand J Immunol.* 2018; 88:e12699.
20. de Felipe B, Olbrich P, Lucenas JM, Delgado-Pecellin C, Pavon-Delgado A, Marquez J *et al.* Prospective neonatal screening for severe T and B-lymphocyte deficiencies in Seville. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:70-77.
21. Borte S, Wang N, Oskarsdóttir S, von Döbeln U, Hammarström L. Newborn screening for primary immunodeficiencies: beyond SCID and XLA. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1246:118-130.
22. Borte S, Puck J, Lorey F, McGhee SA, Hershfield MS, Fasth A *et al.* KRECs but not TRECs identify patients with delayed-onset adenosine deaminase (ADA) deficiency in neonatal screening. *J Clin Immunol.* 2013; 33:673.

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 5 de octubre de 2020
Aceptado: 14 de octubre de 2020
Publicado: 16 de diciembre de 2020

ANÁLISIS DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE TRANSPORTE UNIFICADO DE LAS MUESTRAS DE CRIBADO NEONATAL EN CATALUÑA

Laia Asso Ministral (1)^(*), José Luis Marín Soria (2)^(*), Rosa M^a López Galera (2,3), Ana Argudo Ramírez (2), Jose Manuel González de Aledo Castillo (2), Blanca Prats Viedma (1), Carme Casas Puig (5), Judit García Villoria (2,3,4) y Carmen Cabezas Peña (1)

(1) Programa de Cribado Neonatal de Cataluña. Subdirección General de Promoción de la Salud. Agencia de Salud Pública de Cataluña. Departamento de Salud. Barcelona. España.

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

(3) Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. España.

(4) Ciber de Enfermedades Raras (CIBERER). España.

(5) Divisió de Provisió de Serveis Assistencials. Àrea d'Atenció Sanitària. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Barcelona. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

(*) Estos autores han contribuido por igual en el artículo.

RESUMEN

El Programa de Cribado Neonatal (PCN) de Cataluña ha permitido el diagnóstico y tratamiento precoz de más de 2.000 recién nacidos desde su inicio hace cincuenta años hasta la actualidad. En la última década, el PCN ha experimentado diversas ampliaciones en cuanto a su panel de enfermedades y ha mejorado su evaluación con la inclusión de indicadores de calidad en todas sus etapas.

Una de las asignaturas pendientes del programa de cribado ha sido la mejora de los indicadores relativos al tiempo de llegada de las muestras al laboratorio desde su extracción. La extensión territorial, la dispersión de los sesenta y seis centros maternos, así como la diversidad y heterogeneidad de los sistemas de transporte de muestras, han supuesto un obstáculo para el cumplimiento de la calidad de este indicador.

Con el objetivo de reducir el período de llegada de las muestras al laboratorio y seguir avanzando en el cumplimiento de los estándares establecidos por el Ministerio de Sanidad, en 2020 se ha implementado un sistema de transporte de muestras unificado para todo el territorio catalán. Los tiempos obtenidos durante los primeros meses con el nuevo sistema muestran una mejora notable de los resultados, consiguiendo una reducción del 50% de los días transcurridos desde la extracción de la muestra hasta su llegada al laboratorio.

Palabras clave: Muestras, Tiempo de transporte, Indicadores, Programa de cribado neonatal, Percentil, Diagnóstico precoz, Centros maternos, Partos, Recién nacidos.

ABSTRACT

Analysis of the implementation of a unified transportation system of the neonatal screening samples in Catalonia

The Neonatal Screening Program in Catalonia from its inception fifty years ago until today, has enabled the early diagnosis and treatment of more than 2,000 newborns. In the last decade, the Program has undergone various extensions regarding its panel of diseases and has improved its evaluation with the inclusion of quality indicators in all its stages.

One of the pending subjects of the screening program has been the improvement of the quality indexes related to the sample's arrival time to the laboratory after their extraction. The extension of the territory, the dispersion of numerous maternal centers, as well as the diversity and heterogeneity of the sample transport systems, have been an obstacle to quality compliance of these indexes.

With the aim of reducing the period of samples arrival to the laboratory and continue to move towards meeting the standards established by the Ministry of Health, in 2020 a unified sample transport system has been implemented for the entire Catalan territory. The times obtained during the first months with the new system, have shown a notable improvement in the results, achieving a reduction of 50% of the days between the extraction of the sample and its arrival at the laboratory.

Key words: Samples, Time, Transport, Transport time, Indicators, Neonatal screening program, Percentile, Early diagnosis, Maternity centres, Deliveries, Newborns.

Correspondencia:
Laia Asso Ministral
Programa de Cribado Neonatal de Cataluña
Servicio de Salud Materno-infantil
Subdirección General de Promoción de la Salud
Agencia de Salud Pública de Cataluña. Departamento de Salud
laia.asso@gencat.cat

Cita sugerida: Asso Ministral L, Marín Soria JL, López Galera RM, Argudo Ramírez A, González de Aledo Castillo JM, Prats Viedma B, Casas Puig C, García Villoria J, Cabezas Peña C. Análisis de la implementación de un sistema de transporte unificado de las muestras de cribado neonatal en Cataluña. Rev Esp Salud Pública. 2020; 94: 16 de diciembre e202012163.

INTRODUCCIÓN

El Programa de Cribado Neonatal (PCN) de Cataluña se inició en 1969 con el cribado de la fenilcetonuria y, en la actualidad, cuenta con un total de veinticuatro enfermedades en su panel primario. Una de las claves para el éxito en el diagnóstico y abordaje precoz de estas enfermedades en el recién nacido es que el tiempo transcurrido desde la extracción de la muestra hasta la llegada al laboratorio sea lo más corto posible.

En 2014, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, mediante el documento “*Sistema de información del Programa poblacional de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud*”⁽¹⁾, propuso una serie de indicadores dentro de un “Sistema de información”, con el objetivo de realizar una evaluación y seguimiento de los programas tanto a nivel nacional como autonómico. Uno de estos indicadores es la medición del tiempo transcurrido entre la extracción de la muestra al recién nacido y su llegada al laboratorio de cribado (lo que identificamos como el tiempo de transporte de las muestras). Este indicador representa los tiempos empleados para que lleguen al laboratorio el 50%, 95% y 99% de todas las muestras tomadas en cada comunidad autónoma, expresado en forma de percentiles (p50, p95 y p99). Este indicador establece dos niveles de aceptación: óptimo y aceptable. Se define como nivel óptimo que el p95 corresponda a un tiempo de transporte de las muestras igual o inferior a tres días naturales y/o que el p99 sea igual o inferior a cuatro días. Se define como nivel aceptable que el p95 de este tiempo sea igual o menor a cuatro días.

En 2015, siguiendo las recomendaciones del Ministerio, se introduce en el PCN de Cataluña la medición sistemática del tiempo que tardan las muestras de los recién nacidos, desde que son extraídas hasta que llegan al laboratorio y son registradas en el sistema informático del mismo.

Hasta 2019, el transporte de muestras en Cataluña se realizaba principalmente a través de los sistemas de transporte contratados por los distintos centros maternos, así como por el Sistema Nacional de Correos a través de un apartado postal. El gran número y dispersión de centros maternos en nuestra comunidad autónoma, junto a la heterogeneidad en el sistema de envío de muestras, han sido las principales causas por las que el programa ha mantenido unos indicadores significativamente alejados de los propuestos por el Ministerio de Sanidad.

A pesar de los esfuerzos dedicados en obtener unos tiempos cercanos a los recomendados (realización de guías para la toma y el transporte de la muestra, formación intrahospitalaria, información telefónica, informes anuales para cada centro maternal donde se especifica el p95 de este indicador para sus muestras y la comparativa con el tiempo medio de todas las muestras de Cataluña, etc.), no se había conseguido un cambio significativo de este indicador.

Ante esta situación, y con el objetivo de reducir los tiempos de llegada de muestras al laboratorio y, por consiguiente, mejorar el tiempo de detección y diagnóstico, en 2020 se ha implementado un sistema de transporte unificado para todo el territorio catalán. El Departamento de Salud decidió contratar a una empresa pública de mensajería para realizar la recogida de muestras, determinando la frecuencia de recogida en función del número de partos de cada centro, ya fuera un centro público o privado. Además, se estableció que las matronas que atendían partos a domicilio podían solicitar directamente a la empresa de transporte la recogida a demanda de las muestras. A la vista del objetivo de mejorar los tiempos de recogida y entrega, y dada la complejidad en la distribución de los centros, la empresa designó una persona para la coordinación exclusiva del transporte de muestras de cribado neonatal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde enero a septiembre de 2020 se ha realizado la prueba de cribado a un total de 45.686 recién nacidos (RN) en sesenta y seis centros maternos (que atienden desde dos partos/año a 3.595 partos/año); entre enero-marzo se han analizado 15.300 RN; entre abril-junio, 14.651 RN (período de la crisis por la COVID-19); y entre julio-septiembre, 15.447 RN.

En 2019 se les realizó el cribado neonatal a 62.040 niños y niñas nacidos en Cataluña.

Se llevó a cabo un análisis comparativo entre los percentiles de los tiempos de transporte de las muestras obtenidos desde el inicio de la implementación del nuevo sistema de recogida, excluyendo el período de la crisis por la COVID-19 (se analizaron los períodos entre enero-marzo y entre julio-septiembre de 2020)

y los percentiles correspondientes a los años 2015-2019. Los percentiles analizados fueron el p50, el p95 y el p99 de los días que transcurrieron entre la extracción de las muestras y su recepción en el laboratorio de cribado neonatal. Se decidió limitar el análisis al período previo y posterior de la crisis de la pandemia, por las implicaciones que ésta ha tenido en la organización del sistema sanitario, incluido el PCN. Se consideró que febrero era el mes más significativo en relación con los percentiles obtenidos con el nuevo sistema de transporte.

RESULTADOS

En la [tabla 1](#) se recogen los datos correspondientes a los cinco años previos a la implantación del sistema de transporte unificado. Se incluyen los percentiles 50, 95 y 99 de los días transcurridos entre la extracción de la muestra hasta su llegada al laboratorio.

Tabla 1 Percentiles de los días transcurridos entre la extracción de las muestras de cribado neonatal y su recepción en el laboratorio.			
Año / Percentil (días)	p50	p95	p99
2015	4,0	11,2	16,5
2016	3,5	10,4	13,6
2017	3,3	9,5	13,4
2018	3,2	10,1	13,7
2019	2,9	9,9	12,8

El día 2 de enero de 2020 entró en funcionamiento el sistema de transporte unificado para la recogida de muestras de cribado neonatal, con la siguiente organización:

- Centros con más de 1.000 partos al mes (n=26), recogida diaria de lunes a viernes (no festivos):

- Centros de Barcelona: recogida y entrega el mismo día, antes de las 10 h.
- Centros del resto de Cataluña: recogida al día y entrega al día siguiente antes de las 10 h.

- Centros con entre 500 y 1.000 partos al año (n=15), recogida los lunes-miércoles-viernes (no festivos).

- Centros de Barcelona: recogida y entrega el mismo día, antes de las 10 h.
- Centros del resto de Cataluña: recogida al día y entrega al día siguiente antes de las 10 h.

- Centros con entre 300 y 500 partos al año (n=5), recogida los lunes y jueves (no festivos):

- Todos los centros de este grupo están fuera de Barcelona (resto de Cataluña): recogida al día y entrega al día siguiente antes de las 10 h.

- Centros maternos y matronas que realizan entre 1 y 300 partos al año (n=20), recogida bajo demanda. Cuando el centro o la matrona tienen una muestra llaman a la persona que coordina la recogida de muestras de la empresa de transporte. Al día siguiente, van a recoger la muestra y se entrega en el laboratorio el tercer día.

Siguiendo esta organización, los tiempos obtenidos durante el primer trimestre de 2020 se pueden ver en la [tabla 2](#).

En la [tabla 3](#) se comparan los resultados del indicador del tiempo de llegada de las muestras del año 2019 con el resultado obtenido con el sistema de transporte nuevo en 2020, así como con los tiempos establecidos por el Ministerio de Sanidad. En el periodo de 2020 se toma el mes de febrero como más representativo y significativo en relación con los percentiles obtenidos con el nuevo sistema de transporte, ya que en el mes de enero llegaron muestras todavía con el sistema de transporte antiguo y en el mes de marzo fue cuando tuvo lugar el confinamiento.

Tabla 2
Percentiles de los días transcurridos entre la extracción de las muestras de cribado neonatal y su recepción en el laboratorio: primer trimestre de 2020.

Mes / Percentil (días)	p50	p95	p99
Enero	2,4	11,2	16,5
Febrero	1,7	4,5	7,4
Marzo	2,0	5,3	9,5

Tabla 3
Percentiles de los días transcurridos entre la extracción de las muestras de cribado neonatal y su recepción en el laboratorio: comparativa con indicadores establecidos por el Ministerio de Sanidad (MS).

Año / Percentil (días)	p50	p95	p95 MS	p99	p99 MS
2019	2,9	9,9	Óptimo: ≤ 3 días Aceptable: ≤ 4 días	12,8	Óptimo: ≤ 4 días
2019 (febrero)	2,7	10,5		13,2	
2020 (febrero)	1,7	4,5		7,4	
2020 (julio-septiembre)	2,3	6,1		10,2	

DISCUSIÓN

Con la implantación de un sistema de recogida y transporte de muestras unificado para todo el territorio por parte del Departamento de Salud a partir del 2 de enero de 2020, los tiempos globales del transporte de muestras del Cribado Neonatal de Cataluña mejoran de forma importante. Los valores de los p95 pasan de 9,9 días en 2019 a 4,5 y 5,3 durante los meses de febrero y marzo de 2020, suponiendo una reducción del 54% y del 46%, respectivamente. Durante el período de julio a septiembre ya se entra en la fase de desconfinamiento, con una recuperación paulatina de las actividades y los circuitos habituales. Por este motivo, estos meses reflejan una situación de transición que no es del todo representativa. A pesar de ello, se produce una reducción del 38,3%. También mejoran los datos del p99, siendo los valores de 12,8 días en 2019 y de 7,4 y 9,5 en los meses de febrero y marzo de 2020, suponiendo una reducción del 42% y del 26%, respectivamente. La reducción es del 20,3% en el período comprendido entre julio y septiembre de este año.

Debido a los cambios producidos en la toma y recogida de muestras durante gran parte de este año como consecuencia de la crisis sanitaria por la pandemia de la COVID-19, el mes más representativo del cambio que supone este nuevo procedimiento de recogida y transporte es febrero de 2020. La reducción observada en la comparación entre febrero de 2019 y febrero de 2020 es del 57% para el p95 y del 43,9% para el p99.

A pesar de la mejora notable de los tiempos de llegada de muestras al laboratorio, con una reducción de aproximadamente el 50% en el período más significativo, siguen existiendo condiciones que dificultan la consecución de los indicadores establecidos por el Ministerio de Sanidad. Cuando se analizan los datos en detalle comprobamos que esto es debido principalmente a los tiempos de transporte observados en el grupo que incluye los centros maternos donde se realizan pocos partos al año, así como en el grupo de matronas que realizan partos a domicilio. Posiblemente, el bajo número de muestras contribuye a una dinámica de menor eficacia en el control del envío de la muestra una vez extraída.

Por ello, este último punto será uno de los focos de mejora en un futuro próximo, así como la consolidación del sistema de transporte unificado. Con la vuelta paulatina a la organización habitual del sistema sanitario, el PCN seguirá llevando a cabo acciones para la sensibilización y cooperación de todas las partes implicadas en la gestión de los tiempos del transporte de muestras. Sólo con el trabajo en red y la estrecha colaboración se podrán obtener nuevos logros en esta y otras vertientes del programa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sistema de información del programa poblacional de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal. Localizado en: <https://www.msrebs.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/docs/SistemaInformacionCribadoNeonatal.pdf>

ORIGINAL BREVE

Recibido: 2 de octubre de 2020
Aceptado: 19 de noviembre de 2020
Publicado: 16 de diciembre de 2020

ANÁLISIS DEL GRADO DE SOSPECHA CLÍNICA EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA POR DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA ANTES DE LA OBTENCIÓN DEL RESULTADO DEL CRIBADO NEONATAL EN LA COMUNIDAD DE MADRID

María Sanz Fernández (1), Marina Mora Sitja (1), Lucía Carrascón González Pinto (1) y Amparo Rodríguez Sánchez (1)

(1) Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: El objetivo de este estudio fue analizar el grado de sospecha clínica y donde estaban los pacientes cuando recibieron el resultado del cribado neonatal por déficit de 21 hidroxilasa (21OHD).

Métodos: Los datos presentados fueron extraídos del análisis retrospectivo de pacientes diagnosticados de formas clásicas de 21OHD mediante Programa de Cribado Neonatal y atendidos en el Centro de Seguimiento Clínico de la Comunidad Autónoma de Madrid. El análisis estadístico de los datos se realizó empleando la versión 15.5 del software SPSS®.

Resultados: Durante el período comprendido entre 1990 a 2015, 46 niños fueron diagnosticados de formas clásicas por 21OHD [36 con pérdida salina (PS) y 10 con forma virilizante simple (VS)]. La edad mediana al diagnóstico de los pacientes con forma PS y forma VS fue 8,0 (6,0-9,0) y 18,0 (14,5-37,5) días respectivamente ($P=0,001$). En 35 (76,1%) pacientes la enfermedad no había sido sospechada antes del resultado del cribado neonatal, 28 pacientes estaban afectados de forma PS, con potencial riesgo de muerte debido a crisis adrenal (de ellos, 6 eran además mujeres en las que se había realizado una asignación incorrecta de sexo al nacimiento) y 7 pacientes afectados de forma VS. Dos tercios de los pacientes con formas clásicas identificados por cribado neonatal estaban en sus domicilios sin sospecha de ninguna enfermedad ni pendientes de completar estudios.

Conclusiones: El cribado neonatal proporciona mejor rendimiento que la sospecha clínica. En la mayoría de pacientes con 21OHD detectados por cribado neonatal, el diagnóstico por cribado fue previo a la sospecha clínica de la enfermedad incluso en pacientes mujeres con ambigüedad genital.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita, Déficit de 21 hidroxilasa, Forma pierde sal, Forma virilizante simple, Cribado neonatal, Sospecha clínica.

ABSTRACT

Analysis of the degree of clinical suspect in patients with congenital adrenal hyperplasia by 21-hydroxylase deficiency before obtaining the result of the newborn screening program of the autonomous Community of Madrid.

Background: The objective of this study was to analyze the clinical suspicion and where the patients were when they received the result of the neonatal screening for 21 hydroxylase deficiency (21OHD).

Methods: The present data were derived from a retrospective analysis of a group of patients with classical 21OHD discovered by newborn screening and treated at the Center for Clinical Follow-up of the Autonomous Community of Madrid. Statistic analysis of the data was performed using version 15.5 of the SPSS® software.

Results: During the period from 1990 to 2015 of this study 46 children were diagnosed with classical 21OHD [36 with the salt-wasting (SW) and 10 with simple virilizing form (SV)]. The median age at diagnosis for the patients with the SW and SV form were 8.0 (6.0-9.0) and 18.0 (14.5-37.5) days respectively ($P=0.001$). In 35 (76.1%) patients the disease had not been suspected before the result of newborn screening, 28 patients affected by SW form, with a potential risk of death due to adrenal crisis (of which, in addition 6 women with incorrect assignment of sex at birth) and 7 patients affected with SV form. Two thirds of the patients with classic forms identified by neonatal screening were in their homes without suspicion of any disease or pending any additional study.

Conclusions: Neonatal screening provided better performance than clinical suspicion. In the majority of patients with 21OHD detected by newborn screening, the diagnosis by screening was anticipated to the clinical suspicion of the disease even in female patients with ambiguous genitalia.

Key words: Congenital adrenal hyperplasia, 21 hydroxylase deficiency, Salt-wasting form, Simple virilizing form, Neonatal screening, Clinical suspicion.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una alteración hereditaria, autosómica recesiva debida a un fallo en la esteroidogénesis suprarrenal. Se debe en el 90-95% de los casos, al déficit de 21-hidroxilasa (21OHD). En esta enfermedad se produce un bloqueo en la síntesis de los glucocorticoides (cortisol) y, en los casos graves, mineralcorticoides (aldosterona), dando lugar a un grupo heterogéneo de cuadros clínicos, que pueden manifestarse en el período neonatal, durante la infancia o en la edad adulta.

Clínicamente la HSC por 21OHD se manifiesta de formas distintas, según el grado de insuficiencia enzimática: las formas clásicas o graves, que incluyen la forma con pérdida salina (PS) y la forma sin pérdida salina o virilizante simple (VS), y la forma no clásica o de aparición tardía, más leve, que mantiene un mayor grado de actividad enzimática.

Las formas clínicas más graves comienzan en el periodo neonatal y se caracterizan por virilización y ambigüedad de los genitales externos en las niñas, asociado o no a un déficit de aldosterona, potencialmente mortal por pérdida salina si no se instaura un tratamiento adecuado.

Un varón con hiperplasia suprarrenal en los primeros días de vida es indistinguible de un niño sano. La crisis de pérdida salina aparece a partir de los 10-15 días de vida, cuando el niño está en su domicilio, y la clínica de astenia y vómitos, en ocasiones, es atribuida a un cuadro viral, estenosis hipertrófica de píloro o sepsis clínica.

El número de muertes potencialmente evitables con el programa de cribado neonatal HSC 21OHD es muy variable, hasta un 10% según las series, siendo difícil de estimar^(1,2). En cualquier caso, niños varones con el fenotipo pierde sal tienen más probabilidades de sufrir

un retraso en el diagnóstico, ya que pueden pasar desapercibidos en la primera exploración física.

La Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad Americana de Endocrinología Pediátrica (Lawson-Wilkins) establece que el cribado neonatal de 21OHD es recomendable con un grado de recomendación ++ y nivel de evidencia I⁽³⁾. Sin embargo, en España solo en algunas comunidades autónomas se realiza cribado de esta enfermedad. En la CAM, el programa de detección precoz se inició en 1990⁽⁴⁾.

El programa de detección precoz neonatal de 21OHD tiene los siguientes objetivos⁽⁵⁾:

- i) Anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina grave y potencialmente mortal.
 - ii) Evitar la incorrecta asignación de sexo en una niña con genitales externos virilizados.
 - iii) Diagnosticar precozmente las formas virilizantes simples para evitar la hiperandrogenización durante la infancia.
 - iv) La detección precoz de las formas no clásicas no es el objetivo de la detección precoz pero, en ocasiones, pueden beneficiarse de este programa.
- La detección precoz de 21OHD^(6,7) se basa en la medición de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) sobre la muestra de sangre seca, extraída a las 48 horas de vida del recién nacido. En España, los centros que realizan el cribado neonatal de la 21OHD usan técnicas de fluoroinmunoanálisis, en concreto la inmunofluorescencia de tiempo retardado en un proceso automatizado (DELFA®). El punto de corte de 17-OHP, por encima del cual existe sospecha de padecer la enfermedad, está establecido en el valor de 17-OHP correspondiente al percentil 98. Se ha

observado una alta tasa de falsos positivos, especialmente entre los niños prematuros, por lo que es imprescindible ajustar los puntos de corte de los niveles de 17-OHP de acuerdo a las semanas de gestación, peso y sexo del recién nacido^(8,9). Cada laboratorio debe establecer cuáles son sus valores de normalidad y percentiles.

En los casos positivos, deberá realizarse posteriormente una confirmación diagnóstica según protocolos actualizados (anamnesis, exploración física, muestra de 17-OHP en sangre venosa)^(3,9).

En España solo en 6 Comunidades Autónomas se realiza cribado de esta enfermedad. Actualmente (2020) existen 5 Centros que realizan el cribado neonatal de 21OHD cubriendo el 29,5% de los recién nacidos⁽¹⁰⁾. Estos centros están localizados en Zaragoza (da cobertura geográfica a Aragón y La Rioja), en Valladolid (da cobertura a Castilla y León), en Talavera (da cobertura a Castilla La Mancha), en Badajoz (da cobertura a Extremadura) y en Madrid (da cobertura a la Comunidad de Madrid). En Murcia se ofertó hasta el año 1997 y en el País Vasco dejó de realizarse en abril de 1995. La homogeneización de los programas de cribado neonatales ofrecidos en las distintas comunidades autónomas de España es un reto aún por conseguir.

El objetivo de este trabajo fue analizar el grado de sospecha clínica y donde estaban los pacientes cuando recibieron en resultado del cribado neonatal de 21OHD.

SUJETOS Y MÉTODOS

Población de estudio. Estudio descriptivo observacional de carácter retrospectivo basado en la cohorte de pacientes con HSC por 21OHD seguidos en la Unidad Clínica de Diagnóstico y Seguimiento de HSC por 21OHD, localizada en el Hospital General Universitario Gregorio

Marañón (HGUGM), entre los años 1990 a 2015. Todos los pacientes incluidos fueron diagnosticados mediante Programa de Cribado Neonatal de la CAM de formas clásicas de 21OHD. En todos se confirmó el diagnóstico mediante estudio genético molecular.

Variables. Se analizaron los datos clínicos que presentaban en la primera consulta realizada tras recibir el resultado del cribado neonatal, edad al diagnóstico, grado de sospecha clínica previo al resultado del cribado neonatal y lugar donde se encontraban al recibir el resultado.

Programa de Cribado Neonatal de 21OHD de la CAM. El marcador primario es la cuantificación de 17-OHP en sangre capilar recogida en papel absorbente a las 48 horas de vida del recién nacido. La extracción de las muestras de sangre se realiza sobre papel absorbente (PerkinElmer 226, según las normas del *National Committee for Clinical Laboratory Standards*), de forma estandarizada⁽¹¹⁾.

Los valores de 17-OHP obtenidos se estratifican según sexo, edad gestacional y peso al nacimiento. Se consideran patológicos valores superiores al percentil 98. En recién nacidos a término de peso adecuado para la edad gestacional, este valor se estima en torno a 15 nmol/L (13 nmol/L en varones y 12,10 nmol/L en mujeres de 40 semanas de EG) y en recién nacidos pretérmino en torno a 30 nmol/L (29,60 nmol/L en varones y 30,60 nmol/L en mujeres de 36 semanas de EG).

A los neonatos que presentan un resultado considerado positivo se les contacta telefónicamente desde el Laboratorio de Detección, para que acudan a la Unidad Clínica de Diagnóstico y Seguimiento para ser valorados ese mismo día. En la Unidad se realiza una exploración física exhaustiva y se completa el diagnóstico mediante determinaciones analíticas (ionograma y hormonas suprarrenales) que confirman el

diagnóstico. En todos los pacientes se realiza estudio genético molecular del gen CYP21A2 que detecta el defecto genético, contribuye a establecer el diagnóstico en casos dudosos y permite asesoramiento genético.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 15.5. Las variables cualitativas se expresaron en forma de frecuencias absolutas y relativas y las cuantitativas mediante mediana y rango intercuartílico (percentil 25-percentil 75). Para estudiar la distribución normal de las variables se aplicó la prueba de Kolmogor-Smirnov. Los niveles de los diferentes parámetros estudiados se expresan como media $\pm$ desviación estándar (DE). Se estableció como nivel de significación igual a $p < 0,05$. En el caso de variables paramétricas, las comparaciones entre las medias de dos grupos se realizaron mediante la prueba de la “t de Student” para muestras independientes.

RESULTADOS

Pacientes. Durante el período de estudio, en la Unidad Clínica de Diagnóstico y Seguimiento del Hospital Gregorio Marañón se trató a 46 pacientes (32 varones y 14 mujeres). Todos ellos fueron diagnosticados mediante el Programa de Cribado Neonatal de la CAM de formas clásicas por 21OHD (36 presentaron forma PS y 10 forma VS).

Sospecha clínica previa al resultado del cribado y motivo de sospecha. De los 46 pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal, solo existía sospecha de la enfermedad en 11 de ellos (23,9%). En 35 (76,1%) pacientes la enfermedad no había sido sospechada ni por los pediatras ni por la familia, tal y como se detalla en la **tabla 1**.

Tabla 1
Número de pacientes con/sin sospecha clínica de 21OHD.

Sospecha clínica	Global	PS		VS	
Con sospecha clínica	11 (23,9%)	8 (22,2%)		3 (33,4%)	
		♂ 1	♀ 7	♂ 1	♀ 2
Sin sospecha clínica	35 (76,1%)	28 (80%)		7 (20%)	
		♂ 24	♀ 4	♂ 6	♀ 1

i) Pacientes con sospecha clínica de 21OHD (n=11): 3 eran forma VS y 8 PS. De la forma VS, 2 eran mujeres con genitales ambiguos y 1 varón con hermano previo afecto. De los 8 pacientes con forma PS, 7 eran mujeres (5 con genitales ambiguos y 2 diagnosticadas por familiar previo afecto) y 1 era un varón con un hermano previo afecto.

ii) Pacientes sin sospecha clínica de 21OHD (n=35): 7 eran afectados de forma VS (6 varones y 1 mujer con Prader II) y 28 eran afectados de forma PS (24 varones y 4 mujeres). De las 4 mujeres sin sospecha clínica afectas de forma PS, en 3 de ellas se había realizado una asignación incorrecta de sexo al nacimiento. La otra mujer con PS sin sospecha de enfermedad presentaba un Prader III y estaba ingresada por sospecha de sepsis en un hospital.

Se sospechó la enfermedad en el 64,3% de las mujeres (9/14) y en el 6,3% de los varones (2/32), es decir la enfermedad se sospecha en las mujeres, pero no en los varones ($p < 0,001$). El motivo de sospecha clínica más frecuente fueron los genitales ambiguos en mujeres (n=7, 63,6%, de los cuales 5 eran forma PS y 2 forma VS) seguido por los antecedentes familiares

(n=4, 36,4%, de los cuales 3 eran forma PS y 1 forma VS).

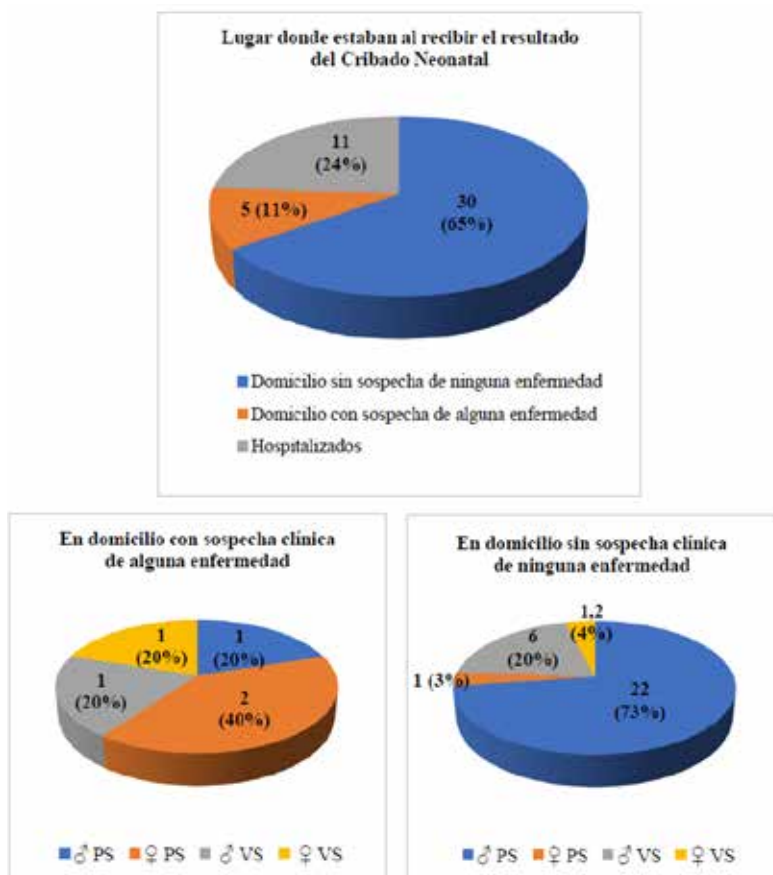
Los 7 pacientes varones afectados de forma VS fueron diagnosticados mediante el Programa de Cribado Neonatal. Sólo en uno de ellos, había sospecha previa de enfermedad por tener un hermano previo afecto de una forma virilizante.

Lugar donde estaba el paciente al recibir el resultado del Cribado Neonatal y motivos de hospitalización. Cuando se obtuvo el resultado del

Cribado Neonatal (figura 1): 30 niños (65,2%) estaban en sus domicilios sin sospecha de enfermedad, 11 (24,0%) estaban ingresados en el hospital y 5 (10,8%) estaban en sus domicilios, pero con seguimiento hospitalario por sospecha clínica de alguna enfermedad.

i) Pacientes en domicilio sin sospecha clínica de enfermedad (n=30): 23 eran forma PS (22 varones y 1 mujer con asignación incorrecta de sexo al nacimiento) y 7 eran forma VS (6 varones y 1 mujer con Prader II).

Figura 1
Representación gráfica del lugar donde estaba al recibir el resultado del cribado y el grado de sospecha clínica según el sexo y la forma clínica.



ii) Pacientes en domicilio en seguimiento por sospecha de alguna enfermedad (n=5): 2 por diagnóstico prenatal por familiar previo afecto (un varón con forma VS y una mujer con forma PS), 2 mujeres con PS con asignación incorrecta de sexo al nacimiento, etiquetadas como varones al nacer y 1 mujer con forma VS en estudio por genitales ambiguos Prader III. Había 25 pacientes con PS (22 varones y 3 mujeres) en sus domicilios con potencial riesgo de muerte.

iii) Pacientes hospitalizados (n=11): 4 ingresados para estudio de genitales ambiguos, 2 por sospecha clínica de 21OHD (1 mujer con diagnóstico prenatal y 1 varón con hermano previo afecto de PS), 3 por sospecha de sepsis (2 eran mujeres con PS y 1 varón con PS), 1 por ictericia y 1 por hipoglucemias.

Edad al diagnóstico. Los pacientes diagnosticados mediante Programa de Cribado Neonatal se diagnosticaron a una edad mediana de 8,50 días (6,00-10,50). El diagnóstico en los pacientes con PS fue más precoz (8,00 días; 6,00-9,00) que en los que presentaban forma VS (18,00 días; 14,50-31,50), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$). No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,110$) en la edad al diagnóstico por Cribado Neonatal entre mujeres (7,00 días; 3,00-9,00) y hombres (9,00 días; 8,00-12,00). El Cribado Neonatal permitió realizar el diagnóstico de la forma VS en varones en el primer mes de vida (18,00 días; 14,50-31,50).

DISCUSIÓN

En la etapa previa al cribado neonatal, los pacientes con 21OHD eran diagnosticados en función de los síntomas, por lo que el diagnóstico era tardío y la morbimortalidad elevada. La mayoría de los estudios indican que los neonatos debutan con clínica en las primeras semanas de vida sin especificar el momento de inicio de la sintomatología de las crisis suprarrenales de

las formas con pérdida salina⁽¹²⁾. Khalid *et al* señala el inicio de los síntomas de pérdida salina a los 15 días de vida del recién nacido tanto para hombres como mujeres (con un intervalo de 13-16 días)⁽¹³⁾, mientras que el grupo de Hird describe una mediana de 13 días de vida (intervalo: 6-39 días) para el diagnóstico clínico en varones⁽¹⁴⁾. La forma PS de la enfermedad es potencialmente letal, alcanza una mortalidad del 4 al 11,9% por crisis suprarrenales entre los neonatos no diagnosticados^(12,15). Estas crisis aparecen habitualmente cuando el recién nacido ya está en su domicilio, siendo los varones afectados los que presentan un mayor riesgo al no suscitar sospecha por no presentar genitales ambiguos.

El diagnóstico y tratamiento precoz es crucial para prevenir estas crisis que pueden amenazar la vida y tener secuelas irreversibles como discapacidad intelectual por daños cerebrales secundarios a la hiponatremia. Los Programas de Cribado Neonatal de 21OHD han permitido el diagnóstico precoz de la forma clásica con pérdida salina (antes de su expresión clínica) favoreciendo que la edad de inicio de tratamiento sea cada vez más temprana, de modo que se puede prevenir la crisis suprarrenal y por tanto la mortalidad y morbilidad derivada de la propia patología, así como acortar el tiempo de asignación incorrecta de sexo al nacimiento.

En nuestra cohorte, no existía sospecha clínica de enfermedad en el 76,1% (n=35) de los pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal, este dato supera a los 47% descritos por Thilén⁽¹⁶⁾ y el 73% del estudio de Therrell⁽¹⁷⁾. De los pacientes sin sospecha clínica de ninguna enfermedad, el 80% (n=28) eran formas PS con potencial riesgo de muerte por crisis adrenal (24 varones y 4 mujeres). El 20% (n=7) restante eran formas VS cuyo beneficio ha sido el diagnóstico precoz, acortar el tiempo de estudio de la niña con virilización de los genitales (diagnóstico a los 18 días de vida) y la prevención de la pseudopubertad precoz.

Se sospechó la enfermedad en el 23,9% (n=11) de los pacientes. El motivo de sospecha fue los genitales ambiguos en las mujeres (5 afectas de formas pérdida salina y 2 de virilizante simple) seguido por los antecedentes familiares en 4 casos (1 varón con forma virilizante simple, 2 mujeres pérdida salina y 1 varón pérdida salina). Por tanto, tal y como describe Therrell *et al*⁽¹⁷⁾, los casos detectados antes de conocer los resultados del cribado fue debido a afectación de un hermano o a determinados signos de virilización en las niñas.

De las 14 mujeres estudiadas, 12 presentaron algún grado de virilización de los genitales externos al nacimiento y 2 nacieron con genitales femeninos normales por haber sido tratadas prenatalmente con dexametasona. En 6 de ellas se había realizado una asignación incorrecta de sexo al nacimiento y gracias al cribado neonatal el diagnóstico se realizó en los primeros 9 días de vida.

Teniendo en cuenta estos resultados, podemos decir que de los 46 pacientes 21OHD, 28 (60,8%) afectos de forma PS con riesgo de mortalidad por crisis adrenal, habrían obtenido un beneficio absoluto del Cribado. En el estudio retrospectivo elaborado por Steigert *et al*⁽¹⁸⁾, encuentra que de los 31 pacientes con 21OHD confirmada, 15 de ellos (48,4%) serían los realmente beneficiados con el cribado, puesto que, en ellos, el diagnóstico no había sido sospechado por la clínica. Además, habrían obtenido beneficios relativos, las 6 mujeres con asignación incorrecta de sexo al nacimiento, los 7 pacientes afectos de forma virilizante simple sin sospecha clínica de enfermedad. También se habrían beneficiado los pacientes en estudio por sospecha clínica de alguna enfermedad (no sospecha de 21OHD) pues el Cribado acortó el tiempo hasta alcanzar el diagnóstico definitivo. En ausencia de cribado, existe un porcentaje de casos con la forma pérdida salina que fallecerían sin ser nunca diagnosticados^(19,20).

Un aspecto clave del cribado neonatal es la posibilidad de disponer de los resultados de la prueba analítica a tiempo de prevenir la aparición de la crisis de pérdida salina, que se presenta generalmente a partir de la primera semana de vida. La edad al diagnóstico de los pacientes diagnosticados por cribado de nuestra cohorte (8,5 días; 6,0–10,5) permite el diagnóstico precoz y con ello la instauración del tratamiento a tiempo para evitar la crisis de pérdida salina. En los estudios publicados la edad de diagnóstico por cribado oscila entre los 6 días y alrededor de un mes. En España, la edad media de diagnóstico reportada por los 5 Centros de Detección que realizan cribado de 21OHD es 10,9 días (percentil 5: 7,3-percentil 99: 15,9)⁽²¹⁾, superior a la encontrada en nuestra muestra (8,5 días; 6,0-10,5).

En nuestro conocimiento no existen estudios previos que analicen donde estaban los pacientes cuando obtuvieron el resultado del cribado. Es importante destacar que el 69,4% de los pacientes (n=25/36) con forma PS identificados mediante cribado neonatal estaban en sus domicilios con potencial riesgo de muerte y que 6 mujeres habían sido etiquetadas incorrectamente como varones al nacimiento (1 estaba hospitalizada por genitales ambiguos, 2 estaban en sus domicilios pendientes de completar estudio por hipospadias y 3 estaban en sus domicilios como varones sanos sin ningún tipo de sospecha clínica).

Entre las limitaciones, destacan el diseño retrospectivo y la muestra pequeña de pacientes que induce una amplia dispersión de los datos. En contraposición a las limitaciones, la principal fortaleza del estudio es el número de pacientes incluido, superior a otros estudios publicados, y la homogeneidad de la muestra, ya que todos los pacientes fueron diagnosticados y controlados en la misma unidad clínica, aplicando el mismo protocolo de diagnóstico y seguimiento, lo que asegura un enfoque bastante

uniforme y la continuidad de la atención, haciendo las comparaciones más reales.

Conclusiones. En la mayoría de los pacientes no existía sospecha clínica de la enfermedad antes de la obtención del resultado del cribado neonatal, incluso en mujeres con genitales ambiguos. La mayor parte de los pacientes afectados de formas clásicas, se encontraban en sus domicilios sin sospecha clínica de ninguna enfermedad y sólo algunos estaban ingresados por motivos ajenos al 21OHD. En varias niñas se había realizado asignación incorrecta de sexo al nacimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Honour JW TT. Evaluation of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res.* 2001;55(4):206-211.
2. Brosnan CA BP, Swint JM. Analyzing the cost of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics.* 2001;107(5):1238.
3. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP *et al.* Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 4133-4160.
4. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Dulin Iñiguez: “Detección precoz de alteraciones endocrinas”. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2013; (Suppl):59-71.
5. A. Rodríguez Sánchez, M. Sanz Fernández, M. Echeverría Fernández. *Pediatr Integr* 2015; XIX (7): 488-497.
6. BL T. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:15-30.
7. E D. La incidencia en España de la hiperplasia adrenal congénita (CAH). *Prevención de Enfermedades Metabólicas* 1989;3:11-3.
8. Hayashi G FC, Brondi MF, Vallejos C, Soares D, Oliveira E. Weight-adjusted neonatal 17OH-progesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras.* 2011;55(8):632-637.
9. Van der Kamp HJOC, Elvers BH, Vaharle MVB, Otten BJ, Wit JM *et al.* Cutoff Levels of 17- α -Hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3904-3907.
10. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión sistemática. Ministerio de sanidad y consumo. 2007.
11. Dulin- Iniguez E EM, Eguileor-Gurtubai I Programas de cribado neonatal. *An Pediatr Contin.* 2006;4(1):61-65.
12. Grosse SD VVG. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res.* 2007;67(6):284-291.
13. Khalid JM, Oerton JM, Dezateux C, Hindmarsh PC, Kelnar CJ, Knowles RL. Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain. *Arch Dis Child.* 2012;97(2):101-6.
14. Hird BE, Tetlow L, Tobi S, Patel L, Clayton PE. No evidence of an increase in early infant mortality from congenital adrenal hyperplasia in the absence of screening. *Arch Dis Child.* 2014;99(2):158-164.
15. Kaye CI, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P *et al.* Newborn screening fact sheets. *Pediatrics.* 2006;118(3):e934-63.
16. Thil'en A NA, Hagenfeldt L, von Döbeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics.* 1998 101(4).

17. BL T. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:15-30.
18. Steigert M. High Reliability of Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Switzerland. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4106-4110.
19. Strnadova KA, Votava F, Lebl J, Muhl A, Item C, Bodamer OA *et al.* Prevalence of congenital adrenal hyperplasia among sudden infant death in the Czech Republic and Austria. *European journal of pediatrics.* 2007;166(1):1-4.
20. Gidlöf S FH, Thilén A *et al.* One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(1):35-42.
21. AL. RLMGC. Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Aplicabilidad en Galicia. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. avalia-t. 2004;Serie Avaliación de Tecnoloxías. Informes; INF2004/03.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Recibido: 28 de septiembre de 2020

Aceptado: 20 de octubre de 2020

Publicado: 26 de enero de 2021

CRIBADO NEONATAL DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Rosa M^a López Galera (1,4), Daisy Castiñeiras Ramos (2,4) y Hugo Rocha (3,4)

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

(2) Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. España.

(3) *Newborn Screening, Metabolism and Genetics Unit. Human Genetics Department.* Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge de Oporto. Oporto. Portugal.

(4) Comisión de Diagnóstico Perinatal de la Sociedad Española de Medicina del Laboratorio. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: Las hormonas tiroideas son fundamentales para un desarrollo cerebral normal, siendo el hipotiroidismo congénito (HC) la causa más frecuente de retraso mental que se puede prevenir. La detección precoz del HC es de interés primordial en Salud Pública y Medicina Preventiva y está incluida en los programas de cribado neonatal. En los recién nacidos detectados y que inician tratamiento en los primeros días de vida se consigue reducir la morbilidad, mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a la enfermedad. El objetivo de la revisión fue poner de manifiesto la relevancia que tienen los programas de detección del HC, conocer la situación actual a nivel nacional y mundial y los desafíos y perspectivas de futuro.

Métodos: La revisión se ha basado en la selección de estudios y revisiones de la enfermedad y de estudios publicados de diferentes programas de cribado para la detección del HC. Como fuentes de información se han utilizado bases de referencias bibliográficas, guías y/o protocolos de sociedades científicas, documentos de agencias tecnológicas evaluadoras y documentos de organismos oficiales.

Resultados: En todas las referencias consultadas se ha podido constatar en función de los casos detectados, valor predictivo positivo y prevalencias que la detección precoz del HC ha resultado de una gran eficiencia para el diagnóstico de la enfermedad.

Conclusiones: El cribado neonatal del HC primario es un ejemplo de éxito en salud pública. Son necesarias líneas de investigación para aclarar si otras formas moderadas del HC se benefician de su detección y tratamiento precoz.

Palabras clave: Hormonas tiroideas, Morbilidad, Hipotiroidismo congénito, Cribado neonatal, Estrategias de determinación de hipotiroidismo congénito, Bases de datos bibliográficos.

ABSTRACT

Neonatal screening for congenital hypothyroidism

Background: Thyroid hormones are essential for normal brain development, with congenital hypothyroidism (CH) being the most frequent cause of mental retardation that can be prevented. The early detection of CH is of primary interest in Public Health and Preventive Medicine and is included in neonatal screening programs. In newborns detected and starting treatment in the first days of life, morbidity, mortality and possible disabilities associated with the disease are reduced. The objective of the review was to highlight the relevance of HC detection programs, to know the current situation at the national and global level and the challenges and future prospects.

Methods: The review was based on the selection of studies and reviews of the disease and published studies of different screening programs for the detection of CH. As sources of information, bibliographic reference bases, guides and / or protocols of scientific societies, documents of technological evaluation agencies and documents of official organizations have been used.

Results: In all the references consulted, it has been possible to verify based on the cases detected, positive predictive value and prevalences that the early detection of CH has been highly efficient for the diagnosis of the disease.

Conclusions: Neonatal screening for primary CH is an example of success in public health. Lines of research are needed to clarify whether other moderate forms of CH benefit from early detection and treatment.

Key words: Thyroid hormones, Morbidity, Congenital hypothyroidism, Neonatal screening, Strategies for determining congenital hypothyroidism, Bibliographic databases.

INTRODUCCION

Las hormonas tiroideas son fundamentales para un desarrollo cerebral normal, siendo el hipotiroidismo congénito (HC) la causa más frecuente de retraso mental que se puede prevenir. El daño cerebral depende directamente del tiempo transcurrido desde el comienzo del hipotiroidismo y el del tratamiento, por lo que aquellos recién nacidos que se detectan e inician tratamiento en los primeros días de vida llegan a alcanzar un cociente intelectual normal o casi normal reduciendo la morbilidad, la mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dicha enfermedad. La detección precoz del HC es de interés principal en Salud Pública y Medicina Preventiva y es por ello que está incluida en los programas de cribado neonatal (PCN). Los primeros programas se iniciaron en 1970 y a lo largo de estas décadas han demostrado su eficacia en la historia natural de la enfermedad contribuyendo en gran medida a la mejora en el diagnóstico. Siguiendo los criterios de la OMS, el objetivo principal de los PCN sería la detección del HC primario, pero actualmente algunas de las estrategias utilizadas van dirigidas no sólo a la detección del primario sino también al HC central y a otras formas moderadas o transitorias secundarias que se pueden beneficiar de un diagnóstico y tratamiento precoz. La contribución de muchos y diferentes estudios publicados en la literatura han puesto de manifiesto la relevancia de los programas de detección del HC en la comunidad, la situación actual tanto a nivel nacional como mundial y que líneas de futuro se deben abordar para la mejora y optimización de la eficiencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este artículo de revisión se ha realizado mediante una búsqueda bibliográfica desde el inicio de los PCN hasta la actualidad basándose en la selección de estudios y revisiones de la enfermedad y de estudios publicados de

diferentes programas de cribado para la detección del HC con resultados relevantes para la comunidad científica. Como fuentes de información se han utilizado:

- Bases de datos bibliográficas: Pubmed, SciELO-España.
- Guías y/o protocolos de sociedades científicas: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica, Academia Americana de Pediatría.
- Documentos de agencias tecnológicas evaluadoras: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia.
- Documentos de organismos oficiales: Organización Mundial de la Salud (OMS), Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España.

RESULTADOS Y DISCUSION

En los diferentes estudios y referencias bibliográficas consultadas se ha podido constatar en función de los casos detectados, valor predictivo positivo y prevalencias que la detección precoz del HC ha resultado de una gran eficiencia para el diagnóstico de la enfermedad. A continuación, se exponen las características de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento así como la relevancia que tienen los programas de detección del HC, la situación actual tanto a nivel nacional como mundial y desafíos y perspectivas de futuro para la mejora y optimización de la eficiencia asociada a otras formas moderadas del HC.

1. Hipotiroidismo congénito.

Definición y clasificación. Se define el hipotiroidismo como la situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, que puede ser por una

producción deficiente o por resistencia a su acción en los tejidos diana, alteración de su transporte o de su metabolismo. El hipotiroidismo puede ser congénito o adquirido⁽¹⁾.

Dependiendo de la localización del agente causal, el HC se clasifica en tres grandes grupos⁽²⁾:

- Primario o tiroideo: la causa está en la propia glándula tiroidea.
- Hipotálamo-hipofisario o central: el trastorno está localizado en la hipófisis produciéndose un déficit de la hormona estimuladora del tiroides (TSH) (hipotiroidismo secundario) o en el hipotálamo generándose en este caso una disminución de la producción de hormona liberadora de tirotropina (TRH) (hipotiroidismo terciario).
- Periférico: se debe a una resistencia generalizada de los tejidos diana a las hormonas tiroideas.

El HC es la enfermedad endocrinológica más frecuente en pediatría y, a su vez, es la primera causa de retraso mental prevenible, ya que las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo cerebral, actuando tanto en el periodo prenatal como postnatal. Este hecho, junto con el bajo porcentaje de niños que presentan sintomatología clínica en el periodo neonatal, obliga a su detección sistemática mediante cribado neonatal para poder instaurar el tratamiento lo más pronto posible y evitar así el retraso mental.

Desde el punto de vista evolutivo el HC puede ser permanente o transitorio (tabla 1).

Presentación clínica. Las hormonas tiroideas (T3, T4 y T4 libre) intervienen de forma crítica en el desarrollo del sistema nervioso central, su defecto va a provocar alteraciones en la mielinización, migración y diferenciación neuronal que van a provocar retraso mental y en algunos casos alteraciones neurológicas irreversibles.

El tratamiento del HC consiste en reemplazar la deficiencia de hormonas tiroideas (tratamiento hormonal sustitutivo).

El HC primario tiene poca expresividad clínica en el periodo neonatal, puede sospecharse por la presencia de algunos signos y síntomas clínicos como: dificultades respiratorias, cianosis, ictericia persistente, hernia umbilical, letargia, somnolencia, desinterés por la alimentación, llanto ronco, estreñimiento o presencia de una gran fontanela anterior o posterior abierta. En función de estos y algunos otros signos clínicos más se calcula el índice numérico de Letarte⁽³⁾ que es poco discriminativo y la mayor parte de los niños hipotiroideos tienen un índice normal. El diagnóstico, basado en datos clínicos, solía producirse después del segundo o tercer mes de vida, por lo que a pesar del tratamiento las secuelas eran permanentes.

En el lactante y en la edad escolar, si no ha sido diagnosticado y tratado, aparece un cuadro clínico que consiste en retraso del crecimiento y del desarrollo físico y mental, y alteraciones funcionales. Se manifiesta por talla baja, que se va acentuando, con extremidades cortas, persistiendo las proporciones infantiles, y retraso de la maduración ósea y retraso de la dentición. El retraso intelectual es de intensidad variable, desde déficits cognitivos profundos a trastornos leves del aprendizaje⁽⁴⁾.

La exploración por órganos y sistemas puede mostrar signos que son consecuencia de las alteraciones funcionales propias del déficit de hormonas tiroideas, como bradicardia, dificultad respiratoria y estreñimiento. El bocio es un signo característico que puede estar presente en algunas dishormonogénesis y en algunos hipotiroidismos transitorios.

Tratamiento. En el HC neonatal, el daño cerebral depende directamente del tiempo transcurrido desde el comienzo del hipotiroidismo y el

Tabla 1
Clasificación del hipotiroidismo congénito.

Permanente	Primario	Disgenesias tiroideas: Agenesia. Hipoplasia, ectopia	Esporádico Genéticas (excepcionales): genes TSH-R, TTF1/NKX2.1,TTF2/FOXE1, Pax8	
		Dishormonogénesis hereditarias:	Insensibilidad a la TSH: genes, TSH-R, prot.Gsa (PHP Ia) (PHP Ib) Defectos de la captación del transporte de yodo: gen NIS/S2C5A5 Defectos de la organificación de yodo: • Defectos de la tiroperoxidasa: gen TPO • Defectos sistema generador H2O2: gen DUOX2/THOX2 Defectos síntesis de tiroglobulina (TG): gen TG. Expresión reducida TF1 Síndrome de Pendred: gen PDS/SKC26A4 Defectos de desyodación: gen DEHAL 1	
	Hipotalámico-hipofisario o central	Deficiencia de TRH	Esporádico	
		Deficiencia aislada de TSH	Esporádica Genética: genes TRH-R, subunidades βTSH	
		Panhipopituitarismo	Esporádico Genético, genes: • POUF1: TSH, GH, PRL • PROP1: TSH, GH, PRL, LH, FSH • LHX3: TSH, GH, PROL, LH, FSH • LH4: TSH, GH, PROL, LH, FSH, ACTH	
	Periférico	Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas: gen TRβ		
		Defecto del transporte celular de hormonas tiroideas: gen MCT8		
		Defecto del metabolismo de hormonas tiroideas: gen SECISBP2		
	Transitorio	Iatrogénico: Exceso de yodo (drogas antitiroideas)		
		Déficit de yodo		
Inmunológico: anticuerpos antitiroideos. Anticuerpos TBII				
Genético: gen DUOX2/ DUOXA2				
Recién nacido prematuro o hijo de madre hipertiroidea con enfermedad de Graves				

inicio del tratamiento, este no debe retrasarse por la realización de las pruebas complementarias de localización diagnóstica de la glándula. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, antes de los quince días de edad es la recomendación del Ministerio de Sanidad en los objetivos de calidad⁽⁵⁾.

El fármaco de elección es la hormona sintética levotiroxina (LT4) por vía oral, administrada 30 minutos antes de una toma, cada 24 horas, a dosis de 10-15 µg/kg/día. Las fórmulas magistrales líquidas de LT4 no son estables y las presentaciones en gotas son difíciles de dosificar. La absorción puede reducirse en diversas circunstancias: consumo de algunos alimentos (fórmulas infantiles que contienen soja o semilla de algodón, nueces), procesos digestivos en los cuales se reduce la superficie de absorción (intestino corto, cirrosis hepática), fármacos concomitantes (carbón activado, hidróxido de aluminio, colestestamina, sulfato y gluconato ferroso, propranolol). Otros fármacos como el fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina y la rifampicina aumentan el catabolismo de la tiroxina.

Después de comenzar el tratamiento con LT4 se deben realizar controles clínicos y analíticos frecuentes para su optimización terapéutica. El objetivo del tratamiento es normalizar rápidamente los niveles de T4 libre y TSH. La T4 libre debe permanecer en límites altos de normalidad, evitando tanto hipo como hipertiroidismo subclínico. Las metas bioquímicas del tratamiento con LT4 son: normalizar la concentración de TSH y T4 libre lo antes posible (15 días) y mantener la T4 libre en la mitad superior de los rangos de referencia.

Los tres elementos fundamentales en el tratamiento del HC son: iniciar el tratamiento precozmente, administrar una dosis inicial adecuada en el recién nacido y conseguir un

correcto equilibrio terapéutico mediante un riguroso control evolutivo.

El control evolutivo tiene por objeto conseguir un equilibrio terapéutico. Se basa en el control clínico y en la monitorización analítica o control bioquímico. En el control clínico, en cada visita, se buscan signos y síntomas sutiles sugerentes de infradosificación o supradosificación e incluye la somatometría en cada visita y la evaluación de la edad ósea anualmente, ya que la velocidad de crecimiento ha de ser normal y las dosis administradas de LT4 han de proporcionar una progresión adecuada de la edad ósea, evitando retrasos y aceleraciones inadecuadas que puedan repercutir negativamente en la talla final.

El tratamiento debe mantenerse sin interrupción durante los tres primeros años de vida, para asegurar la normofunción tiroidea hasta completar el desarrollo cerebral. A esta edad se puede realizar la evaluación diagnóstica si no se ha realizado previamente. Los niños con diagnóstico de agenesia tiroidea o tiroides ectópico no necesitan reevaluación. Se debe plantear reevaluación en HC de tiroides eutópicos en el diagnóstico inicial y aquellos HC de etiología no filiada⁽¹⁾.

2. Cribado neonatal de HC.

Justificación del Cribado Neonatal. El cribado neonatal para el HC es totalmente recomendable, con un grado de recomendación A y nivel de evidencia I⁽⁶⁾. De acuerdo a los criterios de la OMS sobre el cribado de enfermedades en el periodo neonatal, la prioridad del cribado del HC es detectar el hipotiroidismo primario e iniciar el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas lo antes posible⁽⁷⁾. Su detección precoz es de interés primordial en Salud Pública y Medicina Preventiva y por ello está incluido en los programas de cribado neonatal (PCN).

El objetivo del programa no es solo el HC severo y permanente (objetivo principal), sino también el HC en sus formas moderadas permanentes o transitorias (objetivos secundarios) ya que éstas también se benefician de un diagnóstico y tratamiento precoz.

Los laboratorios de cribado para la detección del HC aseguran la fiabilidad de los resultados mediante la participación en programas de control de calidad externos de ámbito nacional e internacional para cumplir los requisitos de procesamiento de las muestras, entrenamiento de personal y auditoria de actividad y se someten a evaluaciones de dicha calidad de forma regular. Además disponen de indicadores que permiten monitorizar con cierta periodicidad la calidad del programa a través de datos cuantificables que pueden utilizarse como guía para conocer y analizar su evolución a lo largo del tiempo: calidad de la muestra, doble cribado por resultado dudoso, doble cribado en recién nacidos (RN) prematuros y/o con muy bajo peso, falsos positivos, tiempo de vida a la detección, entre otros.

Las pruebas de cribado neonatal para el HC no son diagnósticas y los pacientes que presentan un resultado positivo requerirán procedimientos diagnósticos posteriores que confirmen o excluyan la enfermedad. Para ello, existen Unidades Clínicas de Diagnóstico constituidas por un equipo multidisciplinar en el que intervienen los especialistas necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento adecuados, rápidos e integrales de la enfermedad, así como para la comunicación a las familias donde se pretende que los padres comprendan el beneficio que supone el diagnóstico precoz, aprendan a administrar correctamente la medicación, mantengan una buena adherencia al tratamiento y realicen un adecuado seguimiento el tiempo que dure la enfermedad.

El PCN para el HC garantiza la equidad y universalidad, por lo que la toma de muestras se planifica de forma que alcance una cobertura del 100% de los RN y el tratamiento precoz del 100% de los casos detectados. Además existen Registros Nacionales de los pacientes afectados por esta enfermedad para que, junto con el avance científico, se optimice el diagnóstico y tratamiento integral⁽⁸⁾.

Prevalencia del HC. La prevalencia de la enfermedad ha aumentado en los últimos años en todo el mundo. Al inicio de los PCN para el HC hace unos cuarenta años ésta se encontraba entre 1:3.000-4000, sin embargo, en la actualidad se sitúa entre 1:1.400-1:2.800. Se postulan algunos factores que pueden contribuir a este incremento: el mayor riesgo de padecer HC en el RN prematuro, los cuales han aumentado debido a los avances en la neonatología, otra causa puede ser el ajuste de los puntos de corte que favorecen la detección de formas moderadas de esta patología, siendo más acusado el incremento de HC con la glándula tiroidea eutópica, no pudiendo distinguir si la causa es permanente o transitorio en el momento del diagnóstico⁽⁹⁾.

El Programa de detección precoz del HC se puso en marcha en España en el año 1978 generalizándose su implantación en la totalidad de las CCAA entre dicho año y 1982. El porcentaje de cobertura fue aumentando progresivamente, alcanzando, según los datos disponibles, el 96,7% en el año 1989 y en la actualidad es prácticamente del 100%. En nuestro país la detección precoz de HC, se lleva a cabo en los 15 centros de cribado mediante la medición de la TSH o TSH+T4 total, de forma generalizada se utiliza para su determinación la inmunofluorescencia a tiempo resuelto.

La tasa de detección en España es variable según de la CCAA de que se trate, va desde

1:887 en la Comunidad Foral de Navarra a 1:3.859 en Extremadura⁽¹⁰⁾.

Estrategias de cribado. Existen varias estrategias para el cribado neonatal del HC dependiendo de qué determinación se realice en primer lugar: TSH, T4 total, o TSH+T4 siendo esta estrategia combinada la ideal según la AAP (Academia Americana de Pediatría, www.aap.org)⁽¹¹⁾.

El método de determinación primaria de TSH es el que se considera más sensible para la detección del HC primario según la ESPE (Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica, www.eurospe.org) ya que el test de TSH es lo suficientemente sensible para distinguir entre niños normales y niños hipotiroideos. Con esta estrategia la necesidad de repetir la prueba es baja pues la tasa de segundos avisos para nueva muestra es aproximadamente del 0,05%, por lo que por cada caso detectado serán avisados 2 niños por segunda vez. La sensibilidad de los métodos de TSH para el HC primario es del 97,5% y la especificidad del 99%⁽¹²⁾.

Estrategia de determinación primaria de TSH. La determinación primaria de TSH es el test más sensible para la detección del HC. Con esta estrategia se detectan la mayor parte de los casos de HC primario, sin embargo, se pueden infradiagnosticar otras anomalías como el HC central (secundario o terciario), la hipotiroxemia, la deficiencia de tiroglobulina (TBG) y la elevación tardía de TSH que se presenta en los niños prematuros⁽¹³⁾.

Los puntos de corte para la TSH en los distintos programas de cribado del HC alrededor del mundo varían de 5 a 20 $\mu\text{UI/mL}$, valores informados que corresponden a unidades en sangre. La definición de estos valores está basada en el análisis conjunto de variables como el protocolo de cribado (TSH, T4 o ambas), el tipo de

muestra recogida (sangre de cordón, sangre de talón), la edad de recogida de la muestra (<48 o ≥ 48 horas de vida), así como también las características regionales (p.ej. déficit de yodo)⁽¹⁴⁾.

Las técnicas de laboratorio actuales, entre las cuales se incluyen el inmunoensayo enzimático (ELISA), la quimioluminiscencia y el fluoroinmunoensayo, han mejorado notablemente su sensibilidad en los últimos años y han adquirido el potencial para una mejor diferenciación entre los valores normales y anormales de TSH. Como consecuencia directa de este avance en los métodos analíticos, se ha recomendado situar en valores más bajos el límite superior del rango de normalidad de la TSH, de tal forma que con la aplicación de esta medida, se ha reportado un incremento en la incidencia del HC. Se ha demostrado que reduciendo los puntos de corte de 20 $\mu\text{UI/mL}$ a 10 $\mu\text{UI/mL}$ se incrementa significativamente la detección de casos de HC primario leve. Además, la mayoría de estos casos corresponden a HC permanente, hecho que indica que un valor de entre 10-20 $\mu\text{UI/mL}$ en el cribado no es necesariamente predictor de un HC transitorio. El estudio etiológico de estos casos de HC leve demuestra que en su amplia mayoría (alrededor del 70-80%) corresponden a defectos funcionales^(15,16).

En España, excepto en 3 CCAA (País Vasco, Cantabria y Navarra), la detección precoz del HC primario se lleva a cabo por medición de TSH normalmente a las 48 horas de vida, para evitar el aumento fisiológico inicial de esta hormona. La obtención de muestra de sangre capilar se realiza sobre papel absorbente por punción del talón del RN y la TSH se analiza por inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFI[®] o AUTODELFIA[®]). El punto de corte, por encima del cual existe sospecha de padecer la enfermedad, está establecido por el laboratorio dependiendo del PCN de cada CCAA.

Un resultado de cribado positivo para HC primario se ha de remitir a la Unidad Clínica de Diagnóstico para su confirmación⁽¹⁷⁾ (tabla 2).

Estrategia de determinación primaria de T4. Este método consiste en analizar los niveles de T4 como determinación primaria.

Determinación primaria de T4 con ampliación posterior de TSH. Es la estrategia más utilizada fuera del continente europeo, y consiste en la determinación inicial de los niveles de T4 total con medición adicional de niveles de TSH, en aquellos pacientes en que los niveles de T4 total detectada se hayan encontrado por debajo del límite inferior determinado por el laboratorio correspondiente. Con este método, además de detectar hipotiroidismo primario, teóricamente serían también detectables los casos de HC tanto central y las deficiencias de TBG que cursaran con valores bajos de hormona tiroidea, la incidencia de las cuales oscila alrededor de

1:5000-10.000 y 1:50.000 respectivamente. Se estima una tasa de falsos positivos mayor que con la determinación primaria de TSH y confirmación posterior con T4, especialmente en RN de bajo peso y prematuros que pueden presentar hipotiroxinemia transitoria⁽¹⁸⁾.

Determinación primaria de T4 con ampliación de TSH y TGB. Los algoritmos de cribado neonatal de algunos países como Holanda incluyen la determinación inicial primaria de T4 total con el método adicional de la TSH y la TBG en la misma muestra de sangre en aquellos casos en que la T4 total se encuentre por debajo del límite inferior de normalidad establecido por cada laboratorio. Lo que permite este protocolo es calcular la ratio T4 total/TBG como medida indirecta de la concentración de T4 libre, siendo una aproximación fiable y muy sensible y detectar de manera eficaz el HC primario al mismo tiempo que ha supuesto una mejora de la eficacia del diagnóstico de HC

Tabla 2
Confirmación diagnóstica del hipotiroidismo congénito.

Estudio Etiológico	Exploración clínica, anamnesis personal y familiar.
Pruebas complementarias en sangre venosa	TSH y T4 libre; confirmación con cifras elevadas de TSH y valores disminuidos de T4 libre.
	Determinación de TGB; informa presencia de glándula tiroidea.
	Anticuerpos anti-TGB, antiperoxidasa y antireceptor de TSH; informan sobre la etiología del HC.
	Yoduria; su elevación indica exposición a exceso de yodo con bloqueo de la función tiroidea.
Pruebas de localización mediante técnicas de imagen	Gammagrafía tiroidea con la administración del isótopo Tc99m vía parenteral; orienta a la etiología del proceso por captación en ausencia o presencia del órgano: agenesia (ausencia total), ectopia (fuera de lugar), hemiagenesia (mitad de glándula), hipoplasia (glándula hipotrofiada) y las dishormonogénesis que se presentan con glándula in situ y son de causa genética.

central junto con una reducción de los falsos positivos tanto en caso de hipotiroxinemia como de hipertirotropinemia^(19,20).

Estrategia de determinación primaria combinada de TSH y T4. Este método se basa en la determinación de TSH y T4 en la muestra de sangre de talón mediante dos técnicas distintas ya que si se utiliza un mismo reactivo con anticuerpos para ambas hormonas disminuye mucho la sensibilidad para ambas.

La T4 total resulta una determinación menos sensible que la de T4 libre para evaluar el hipotiroidismo, debido a que está influenciada por los niveles de TBG y T3, aumentando el número de falsos positivos (deficiencias congénitas de TBG), pero el problema de la determinación de T4 libre radica en la dificultad técnica que tiene su cuantificación, por la necesidad de una mayor cantidad de sangre que la que se puede aislar de la toma obtenida en papel de filtro, lo que condiciona que la muestra del paciente debería ser de suero para poder analizarla. Actualmente la determinación de TSH y T4 libre en la misma muestra de sangre sólo está instaurada en una zona geográfica de Japón por métodos de enzimmunoensayo adaptados para la T4 libre^(21,22).

Aunque no es el objetivo primario del cribado neonatal, con esta estrategia se detecta el HC central (secundario o terciario) que no se puede cribar con el análisis de la TSH aislada, ya que éste se presenta con niveles de TSH disminuidos, inapropiadamente normales o incluso ligeramente elevados. Hay que tener en cuenta, que un resultado de T4 bajo junto con una TSH baja, plantea un diagnóstico diferencial de HC central, deficiencia de TBG o síndrome del enfermo eutiroideo que se dan en prematuros o RN de bajo peso al nacer por inmadurez hipotálamica, pudiendo ser los dos últimos, falsos positivos del cribado y por otro lado la posibilidad de falsos negativos si el límite de decisión de la

T4 no está bien establecido⁽¹⁸⁾. También se ha demostrado la utilidad de la determinación conjunta de TSH y T4 para identificar casos de HC central transitorio, como puede ocurrir en casos de madres con situación hipertiroides durante el embarazo y casos de HC primario con elevación tardía de la TSH, como ocurre en prematuros o neonatos con muy bajo peso al nacer⁽²²⁾.

En España, esta estrategia se aplica en las CCAA de País Vasco, Navarra y Cantabria por técnicas de inmunofluoroensayos para las dos determinaciones. Se realiza la determinación de TSH y T4 total aplicando distintos puntos de corte en función de si se ha de detectar HC primario o central.

Cribado de HC en el mundo. El cribado neonatal para el HC se inició en los años 1970 a nivel mundial y desde entonces, ha sido la prueba gold standard para diagnosticar de manera precoz esta patología consiguiendo reducir significativamente las secuelas neurológicas derivadas de ésta.

Antes de la llegada de los PCN, el HC se diagnosticaba de forma tardía y a través de la clínica. La incidencia de la enfermedad previa a la aplicación del cribado neonatal oscilaba entre 1:7000-1:10.000, aumentando hasta 1:3000-1:4000 tras su instauración y en la actualidad se sitúa entre 1:1400-1:2800.

En Europa la estrategia más utilizada es la determinación primaria de TSH, aunque en Holanda aplican la combinación de TSH+T4+TGB. En cambio, en Norte-América, Australia y Asia la determinación primaria de T4 es la más utilizada, aunque muchos programas de cribado han empezado a reevaluar su estrategia y algunos han modificado su abordaje diagnóstico en base a decidir si su objetivo es detectar casos sólo de HC primario o bien casos de HC primario y otros trastornos tiroideos. Este hecho se debe, en parte, a que el objetivo más importante del cribado neonatal es detectar a niños con HC primario.

Actualmente en la mayoría de los países a nivel mundial sólo se detecta el HC por afectación primariamente tiroidea.

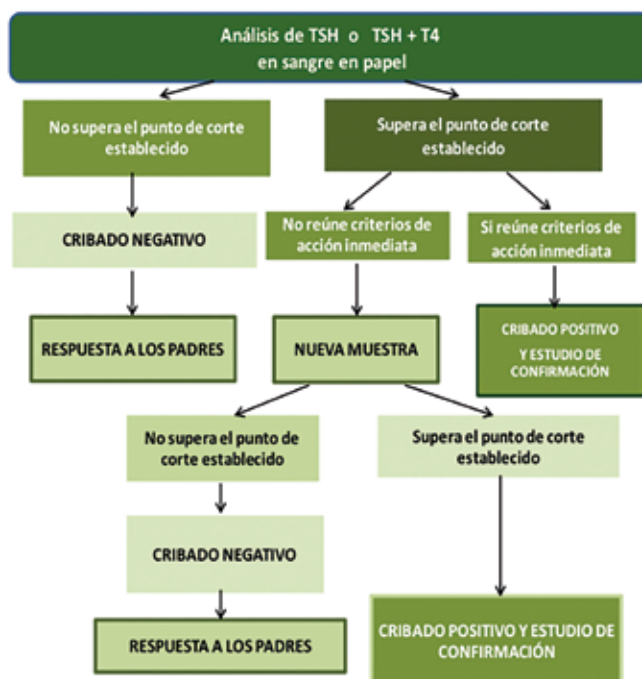
En todas las CCAA de España, la detección precoz del HC se lleva a cabo mayormente por medición primaria de TSH, excepto en 3 CCAA (País Vasco, Cantabria y Navarra) que utilizan la estrategia combinada de TSH y T4 para la detección conjunta de HC primario y central (figura 1)

DESAFÍOS Y PERSPECTIVAS FUTURAS EN EL CRIBADO DE HC

De entre los desafíos actuales del cribado neonatal del HC están el cribado de neonatos prematuros y de bajo peso, así como el de las formas transitorias.

En los grandes prematuros o de muy bajo peso (<32 semanas gestación; <1.500 g) es frecuente una elevación tardía de la TSH, que puede ocurrir después de algunas semanas de vida. Estos neonatos tienen una probabilidad de tener HC 14 veces mayor que el resto de los recién nacidos, aproximadamente 66% presentan una elevación tardía de la TSH lo que dificulta su detección cuando se analiza únicamente la muestra tomada en la primera semana de vida⁽²³⁾. La elevación tardía de la TSH tiene un origen multifactorial donde la inmadurez del sistema hipotálamo-hipofisario-tiroideo tiene un papel fundamental. Otros factores como una producción disminuida de tiroglobulina, fármacos y eventual deficiencia en iodo, también pueden ser relevantes⁽²⁴⁾. Este comportamiento también es observado en los neonatos ingresados en unidades de cuidados intensivos, debido

Figura 1



a su patología o bien a las drogas utilizadas en su tratamiento. Con el fin de disminuir los falsos negativos asociados a estos grupos de neonatos, la mayoría de los programas recomienda que se proceda a realizar más tomas de muestras durante en el primero mes de vida, siendo variable esta recomendación en función de cada programa⁽²⁵⁾.

Otra situación que potencialmente puede causar falsos negativos es el cribado de gemelos monocoriónicos. Posiblemente, debido a transferencias de sangre fetal entre los gemelos, el gemelo sano compensa la disfunción tiroidea del gemelo afectado de HC, de manera que presenta niveles normales de TSH en el cribado⁽²⁶⁾. La solución pasa por hacer una segunda toma de muestra (normalmente a las dos semanas de vida) en los gemelos monocoriónicos. Todavía, hay publicaciones que refieren que la correcta identificación de la placenta solo ocurre en 60% de los embarazos, por lo que se sugiere que se haga una segunda toma de muestra en todos los gemelos del mismo sexo^(23,26).

Otro desafío son las formas transitorias de HC primario. Se consideran transitorias las que presentan una deficiencia de T4 con elevación de la TSH que más tarde normaliza, frecuentemente en los primeros meses de vida. Aproximadamente entre el 17% al 40% de los neonatos con cribado positivo para HC son formas transitorias⁽²⁷⁾. Hay distintas causas para el hipotiroidismo congénito primario transitorio^(27,28,29) (tabla 3).

Hoy en día se considera que la mayoría de las formas de hipotiroidismo primario transitorio deben ser tratadas, pues pueden producir daños a largo plazo⁽²⁷⁾.

El objetivo del cribado del HC es la detección del primario, pero este concepto está evolucionado. La detección del HC central es en

la actualidad un desafío para los PCN. Esta forma de HC tiene como causa una ineficiente estimulación de una glándula tiroidea normal, debido a una TSH deficitaria, y por lo tanto una producción disminuida de hormonas tiroideas. La producción disminuida de la TSH/TSH funcional es el resultado de enfermedad hipotalámica/pituitaria por un defecto cuantitativo o cualitativo de la producción de TSH. La mayoría de las formas de HC central presentan deficiencias de otras hormonas hipotálamo/pituitaria, pero también pueden ocurrir deficiencias aislada de la TSH. Clínicamente la presentación es heterogénea, pudiendo ser moderada o más severa. Estudios recientes demuestran que esta forma de HC no está tan raro como se pensaba y presenta una incidencia de 1:16400 a 1:21000 en los Países Bajos^(20,30). Esto, juntamente con las ventajas de una detección precoz, ha colocado el HC central en el radar de los PCN, algunos programas ya están incluyendo la determinación de la T4 total simultáneamente con la TSH en todos los neonatos. En España, en estos momentos, se está valorando su inclusión.

CONCLUSIONES

Las referencias bibliográficas publicadas demuestran que los programas de detección de HC son de gran utilidad para la comunidad científica y reflejan el grado de compromiso y sensibilidad hacia este tema. Se constata que, en las últimas décadas, el cribado neonatal del HC se ha consolidado como un ejemplo de éxito en salud pública, eliminando casi por completo las morbilidades asociadas a esta enfermedad.

En el futuro, son necesarias líneas de investigación que aclaren que formas moderadas de HC se benefician de su detección y tratamiento precoz, así como también mejorar la sensibilidad/especificidad en el cribado del hipotiroidismo central.

Tabla 3
Causas de hipotiroidismo congénito primario transitorio.

Neonatos prematuros/ bajo peso	Por inmadurez del sistema hipotálamo-hipofisario-tiroideo.
Deficiencia en yodo	El yodo es un elemento fundamental para la formación de las hormonas tiroideas; su deficiencia afecta a la producción de éstas. La deficiencia de yodo en dietas maternas de algunos países europeos constituye un problema relevante.
Exposición materna y del neonato al yodo	Las fuentes de yodo pueden ser variables (antisépticos o suplementos nutricionales) La exposición al exceso de yodo puede resultar en hipotiroidismo por el efecto de Wolff-Chaikoff (protección contra la sobreproducción de hormonas tiroideas) Los adultos tienen la capacidad de anular este efecto en pocos días después de la exposición; los neonatos no tienen esta capacidad, siendo mucho más susceptibles. El riesgo de hipotiroidismo está directamente relacionado con la magnitud de la exposición.
Exposición intrauterina a medicación anti-tiroidea	Terapia anti-tiroidea de la madre que puede afectar al neonato. Como ejemplo: el propiltiouracil utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Graves y que atraviesa la placenta con capacidad potencial de frenar la glándula tiroidea del feto. Este efecto se mantiene algunas semanas después del nacimiento.
Anticuerpos bloqueadores del receptor de la tirotrópica	Estos anticuerpos se producen en madres con enfermedad tiroidea autoinmune y cruzan la placenta bloqueando el receptor de la TSH del tiroides del feto.
Hemangiomas hepáticos	Los hemangiomas hepáticos producen niveles elevados de la enzima yodotironina desiodinasa tipo 3, que inactiva las hormonas tiroideas. El hipotiroidismo se soluciona con el tratamiento del hemangioma.
Mutaciones en los genes DOX2 y DOXA2 con pérdida de función	Las proteínas codificadas por estos genes son fundamentales para que produzcan las hormonas tiroideas. Se han reportado mutaciones en estos genes como causantes de formas transitorias de HC primario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez A, Chueca MJ, Alija M, Ares S, Moreno JC, Rodríguez MD; en representación del Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). [Diagnosis and follow-up of patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening]. *An Pediatr (Barc)*. 2019 Apr;90(4):250.e1-250.e8.
2. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de hipotiroidismo congénito. *Guía de Práctica Clínica de Hipotiroidismo Congénito*. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2008. Serie de Guías de Práctica Clínica: GPC2008/01.
3. Mayayo E, Santisteba P, Labarta JI, Ferrández A. Hipotiroidismo Congénito. En: Pombo M *et al*. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4.a.ed. Madrid: Mc Graw-Hill/Interamericana;2009. p. 185-199.
4. Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. Diagnosis of Endocrine Disease: Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *Eur J Endocrinol*. 2018 Dec 1;179(6):R297-R317.
5. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal. *Objetivos y Requisitos de Calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del SNS*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ObjetivosCribadoNeonatal.pdf>
6. Rodríguez A, Sanz M, Dulin E, Rodríguez-Arnao MD. Cribado neonatal en enfermedades endocrinológicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017; 8 (Suppl):47-61.
7. Heuck CC, Kallner A, Kanagasabapathy AS, Riesen W. Diagnosis and monitoring of diseases of the thyroid. World Health Organization; 2000. Documento WHO/DIL/00.4
8. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1):1–22.
9. Wassner AJ, Brown RS. Congenital hypothyroidism: recent advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015 Oct;22(5):407-412.
10. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal. *Programa de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de evaluación Año 2018*. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/docs/InformeDeEvaluacionSICN_2018.pdf
11. Rose SR, Brown RS. Updated AAP guidelines on newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117(6):2290–2303.
12. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G *et al*. European society for paediatric endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(2):80–103.
13. Mehran L, Khalili D, Yarahmadi S, Amouzegar A, Mojarad M, Ajang N *et al*. Worldwide recall rate in newborn screening programs for congenital hypothyroidism. *Int J Endocrinol Metab*. 2017;15(3).
14. LaFranchi SH. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: An update. *J Inher Metab Dis*. 2010;33(SUPPL. 2):225–233.
15. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC *et al*. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clin Endocrinol*. 2009;71(5):739–745.
16. Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A *et al*. Screening for congenital hypothyroidism: The significance of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4283–4290.

17. Rodríguez A, Chueca MJ, Alija M, Ares S, Moreno JC, Rodríguez-Arno MD. Diagnosis and follow-up of patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *An Pediatr*. 2019;90(4):250.e1-250.e8.
18. Nebesio TD, McKenna MP, Nabhan ZM, Eugster EA. Newborn Screening Results in Children with Central Hypothyroidism. *J Pediatr*. 2010;156(6):990-993.
19. Van Tijn DA, De Vijlder JJM, Verbeeten B, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3350-3359.
20. Lanting CI, Van Tijn D, Loeber JG, Vulsma T, de Vijlder JJM, Verkerk PH. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. *Pediatrics*. 2005;116(1):168-173.
21. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirahara F. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):829-838.
22. Soneda A, Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Yamagami Y. Overall usefulness of newborn screening for congenital hypothyroidism by using free thyroxine measurement. *Endocr J*. 2014;61(10):1025-1030.
23. Wassner AJ. Congenital Hypothyroidism. *Clin Perinatol*. 2018 Mar;45(1):1-18
24. LaFranchi SH. Screening preterm infants for congenital hypothyroidism: better the second time around. *J Pediatr*. 2014 Jun;164(6):1259-1261
25. Vila MM, López RM, González Y, Delgado C, Rausell D, Castiñeiras D *et al* Criterios de extracción de muestra en situaciones especiales del cribado neonatal. Revisión. *Revista del Laboratorio Clínico*. 2019; 12(4):189-195.
26. Azam A, Cutfield W, Mouat F, Hofman PL, Jefferies C, Webster D *et al*. Missed congenital hypothyroidism in an identical twin. *J Paediatr Child Health*. 2012 Oct;48(10):936-938.
27. Kanike N, Davis A, Shekhawat PS. Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat. *Transl Pediatr*. 2017 Oct;6(4):349-358
28. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Braverman LE *et al* Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion *J Pediatr*. 2012 Oct;161(4):760-762
29. O'Connor MJ, Paget-Brown AO, Clarke WL. Premature twins of a mother with Graves' disease with discordant thyroid function: a case report. *J Perinatol*. 2007 Jun;27(6):388-389
30. Kempers MJ, Lanting CI, van Heijst AF, van Trotsenburg AS, Wiedijk BM, de Vijlder JJ *et al*. Neonatal screening for congenital hypothyroidism based on thyroxine, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin measurement: potentials and pitfalls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Sep;91(9):3370-3376

ORIGINAL

Recibido: 24 de septiembre de 2020

Aceptado: 4 de enero de 2021

Publicado: 29 de enero de 2021

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS CARDÍACAS: LA TETRALOGÍA DE FALLOT EN LA COMUNITAT VALENCIANA, 2007-2017

Clara Caveró-Carbonell (1), Laura García-Villodre (1), Laia Barrachina-Bonet (1), Sandra Moreno-Marro (1),
Lucía Páramo-Rodríguez (1), Sandra Guardiola-Villarroy (1,2) y Óscar Zurriaga-Llorens (1,2,3)

(1) Unidad Mixta de Investigación en Enfermedades Raras, FISABIO-UEVG. Valencia. España.

(2) Dirección General de Salud Pública y Adicciones. Conselleria Sanitat Comunitat Valenciana. Valencia. España.

(3) CIBER Epidemiología y Salud Pública. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: La Tetralogía de Fallot está caracterizada por la presencia de cuatro anomalías congénitas cardíacas. El objetivo de este trabajo fue describir la tendencia temporal y distribución de la Tetralogía de Fallot en menores de un año en la Comunitat Valenciana.

Métodos: Se seleccionaron los casos con Tetralogía de Fallot (código Q21.3 de la CIE10 de la Asociación Pediátrica Británica) nacidos entre 2007-2017 del Registro Poblacional de anomalías congénitas de la Comunitat Valenciana. Se calculó la prevalencia por 10.000 nacimientos con IC95% y se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas.

Resultados: Se identificaron 165 casos (43,6% niños, 30,9% niñas y 25,5% de sexo desconocido). La prevalencia global fue 3,1/10.000 nacimientos (IC95%:2,6–3,6), siendo los años de mayor prevalencia 2015 y 2017 (4,3/10.000 nacimientos y 4,7/10.000 nacimientos respectivamente) y 2011 el de menor (1,8/10.000 nacimientos). El 72,1% fueron nacidos vivos, el 24,8% Interrupciones Voluntarias del Embarazo y el 3,0% nacidos muertos. La prevalencia en nacidos vivos fue 2,2/10.000 nacimientos (IC95%:1,8-2,7) y en Interrupciones Voluntarias del Embarazo fue 0,8/10.000 nacimientos (IC95%:0,5-1,0), identificándose en la segunda una tendencia en aumento a lo largo del periodo. El 10,1% de nacidos vivos fallecieron durante el primer año de vida y el 55,8% se diagnosticaron prenatalmente. El grupo con mayor prevalencia fueron las embarazadas menores de 20 años (4,8/10.000 nacimientos).

Conclusiones: La prevalencia obtenida en la Comunitat Valenciana fue ligeramente inferior a la de EUROCAT pero coincide con la de registros próximos geográficamente, y en todos ellos destaca que su tendencia creciente afecta específicamente a casos que finalizan en Interrupciones Voluntarias del Embarazo.

Palabras clave: Tetralogía de Fallot, Anomalías congénitas, Registro poblacional, Prevalencia, Epidemiología.

ABSTRACT

Epidemiological surveillance of congenital heart defects: the Tetralogy of Fallot in the Valencian Region, 2007-2017

Background: Tetralogy of Fallot is characterized by the presence of four congenital heart defects. Objective: to describe the temporal trend and distribution of Tetralogy of Fallot, in children under one year in the Valencian Region.

Methods: Cases with Tetralogy of Fallot (code Q21.3 from the ICD10-British Paediatric Association) were selected from the Congenital Anomalies Population-based Registry between 2007-2017. Prevalence per 10,000 births with 95%CI was calculated, and a descriptive analysis of sociodemographic and clinical variables was made.

Results: 165 cases were identified (43.6% male, 30.9% female and 25.5% unknown). The overall prevalence was 3.1/10,000 births (95%CI:2.6–3.6), being 2015 and 2017 the years with the highest (4.3/10,000 births and 4.7/10,000 births respectively) and 2011 with the lowest (1.8/10,000 births). 72.1% were live births, 24.8% Termination of Pregnancy for Fetal Anomaly (TOPFA) and 3.0% stillbirths. The prevalence in live births was 2.2/10,000 births (95%CI:1.8-2.7) and in TOPFA it was 0.8/10,000 births (95%CI:0.5-1.0), identifying an increasing trend along the period in the last one. 10.1% of live births died during the first year of life and 55.8% were diagnosed prenatally. Mothers younger than 20 years had the highest prevalence (4.8/10,000 births).

Conclusions: The prevalence obtained in the Valencian Region was slightly lower than EUROCAT's but coincides with that of the registries that are closer geographically, and in all of them it is noted that their increasing trend specifically affects cases ending in TOPFA.

Key words: Tetralogy of Fallot, Congenital anomalies, Population registry, Prevalence, Epidemiology.

INTRODUCCIÓN

Las Anomalías Congénitas (AC) son anomalías estructurales o funcionales que están presentes desde el nacimiento. Constituyen un grupo variado de afecciones de origen prenatal que pueden deberse a defectos monogénicos, alteraciones cromosómicas, herencia multifactorial, teratógenos ambientales o carencia de micronutrientes⁽¹⁾.

La Organización Mundial de la Salud identifica que la mortalidad en menores de 5 años debida a las AC ocupa la quinta posición a nivel mundial, representando el 7% de dichas muertes, y en España describe un pequeño descenso en esta causa de muerte, pasando del 35% en el 2000 al 31% en 2013⁽²⁾.

En la Unión Europea, en 2016 se produjeron 18.647 muertes en menores de un año por todas las causas y 4.764 de esas defunciones tuvieron como causa una AC, representando la cuarta parte de las defunciones. Ese mismo año en España se registraron 1.098 muertes en menores de un año por todas las causas y 265 fueron causadas por AC⁽³⁾.

En la Comunitat Valenciana (CV), las AC son la segunda causa de mortalidad en menores de cuatro años. En 2017, se produjeron 22 fallecimientos por malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, siendo la tasa de mortalidad de 9,9/100.000 nacidos vivos⁽⁴⁾.

Cuando a una familia se le informa que su hijo/a tiene una AC, a veces asociada a otras AC o a síndromes poco frecuentes, se produce un choque emocional en las familias. Aunque las AC estructurales externas suelen diagnosticarse en el momento del nacimiento o prenatalmente, otras AC pueden diagnosticarse en edades más avanzadas con el consiguiente desasosiego de las familias que no tienen respuesta

al problema y con la incertidumbre de si se va a repetir en otros descendientes⁽⁵⁾.

Por lo general, las AC son lo suficientemente graves como para que haya muchas probabilidades de que se identifiquen y se registren en los primeros días de vida. Además, por su gravedad y frecuencia, repercuten notablemente en la salud pública, y en el caso de algunas de ellas es posible la prevención primaria⁽⁶⁾. Por lo tanto, el disponer de un sistema de información que permita la monitorización de las AC y sea la base para la investigación clínica y epidemiológica es imprescindible para avanzar en la prevención e investigación de este problema de salud.

Con esa finalidad se creó en 1979 la Red Europea de Registros Poblacionales para la Vigilancia Epidemiológica de AC (EUROCAT)⁽⁷⁾, gestionada por la Comisión Europea. Cubre más de 1,7 millones de nacimientos al año en Europa (29% del total) y está formada por 39 registros de 21 países. Sus objetivos⁽⁸⁾ son: 1) Proporcionar información epidemiológica sobre las AC en Europa; 2) Facilitar la alerta rápida de exposiciones a nuevos teratógenos; 3) Evaluar la efectividad de la prevención primaria; 4) Evaluar el impacto de los programas de diagnóstico prenatal; 5) Actuar como un centro de información para la población y profesionales; 6) Proporcionar una infraestructura para la investigación; y 7) Impulsar la creación de nuevos registros en Europa.

EUROCAT recoge datos hasta 2017 e identifica, para el período 2007-2017, una prevalencia⁽⁹⁾ de AC mayores (malformaciones que representan un riesgo vital, requieren cirugía o implican secuelas severas) de 257,7/10.000 nacimientos, intervalo de confianza al 95% (IC95%) de 256,6–258,8.

Utilizando como base los criterios y metodología desarrollados por EUROCAT⁽¹⁰⁾ se creó el

Registro Poblacional de AC de la CV (RPAC-CV), que forma parte de esta red desde 2011. Además, el RPAC-CV forma parte del Sistema de Información de Enfermedades Raras de la CV⁽¹¹⁾, que a su vez, envía los casos al Registro Estatal de Enfermedades Raras⁽¹²⁾.

Un estudio⁽¹³⁾ previo con datos del RPAC-CV identificó que entre 2007-2014 las AC cardíacas fueron el grupo de AC más frecuente, suponiendo el 38,6% del total de AC recogidas y una prevalencia de 91,1/10.000 nacimientos (IC95%:88,1-94,0), coincidiendo con lo identificado anteriormente por EUROCAT⁽¹⁴⁾ y en otros estudios⁽¹⁵⁾ realizados con datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos. Además, el estudio⁽¹³⁾ del RPAC-CV observó que la prevalencia se mantuvo estable durante todo el período 2007-2014 excepto en los últimos dos años en los que se identificó un aumento. Esta tendencia también se ha observado en otros estudios^(16,17) en los que se considera que el aumento puede deberse a los avances en técnicas diagnósticas, la tendencia al alza en la edad materna y la supervivencia más prolongada de los individuos afectados, lo que posibilita la transmisión del defecto a la descendencia y aumenta el riesgo de recurrencia.

Una de las AC cardíacas más habituales es la Tetralogía de Fallot (TF), una enfermedad rara (en la Unión Europea son aquellas que tienen una prevalencia inferior a 5/10.000)⁽¹⁸⁾ caracterizada por la presencia de cuatro AC cardíacas: comunicación interventricular, dextroposición de la aorta, estenosis pulmonar e hipertrofia ventricular derecha⁽¹⁹⁾.

Su etiología es desconocida pero se cree que es multifactorial y algunos de los factores de riesgo identificados son: que la embarazada padezca diabetes gestacional o fenilcetonuria, o consuma excesivo ácido retinoico o alcohol. También se ha identificado la causa genética en

algunos casos, como por ejemplo aquellos con delección 22q11 u otros síndromes muy raros⁽²⁰⁾.

La prevalencia⁽⁹⁾ en EUROCAT para el período 2007-2017 es de 3,6/10.000 nacimientos (IC95%:3,4-3,7). Además, EUROCAT ha identificado un aumento en la prevalencia de la TF a nivel europeo que no se puede explicar completamente con las mejoras diagnósticas o el diagnóstico prenatal⁽²¹⁾. Sin embargo, estas mejoras si pueden explicar el descenso en la mortalidad por TF identificado en España⁽²²⁾.

Hasta el momento, en España, no se han realizado estudios específicos sobre la situación de la TF utilizando registros poblacionales y, por tanto, se desconoce su prevalencia real poblacional.

El objetivo general de este trabajo fue describir la tendencia temporal y distribución de la TF en la CV, en menores de un año nacidos entre 2007-2017.

SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño y periodo de estudio. Se realizó un estudio epidemiológico transversal en la CV a partir de los datos obtenidos del RPAC-CV. El periodo de estudio fue entre el año 2007 y 2017.

Sujetos de estudio y Fuentes de información. Los sujetos de estudio fueron los nacidos vivos, nacidos muertos y las Interrupciones Voluntarias del Embarazo (IVE), diagnosticados con TF, residentes en la CV y menores de un año.

La fuente de información utilizada fue el RPAC-CV, del que se seleccionaron los casos con TF (código Q21.3 de la 10ª Revisión de la Clasificación internacional de enfermedades modificación de la Asociación Pediátrica Británica -CIE10BPA-) nacidos (vivos, muertos e IVE) entre 2007-2017.

El RPAC-CV utiliza como fuentes primarias el Conjunto Mínimo Básico de Datos, el Registro de Mortalidad Perinatal y el Registro de IVE. Además, como fuente complementaria utiliza el Registro de Metabolopatías que recoge información de los nacimientos.

Una vez identificados y revisados, los casos se incluyen en el RPAC-CV y se codifican las malformaciones con la CIE10BPA, clasificación utilizada por EUROCAT. La inclusión de los casos en el RPAC-CV se hace mediante una metodología establecida por EUROCAT⁽¹⁰⁾ en la que no todas las AC se incluyen, ya que se diferencian entre AC mayores y AC menores. Las AC menores solo se incluyen cuando no se presentan de manera aislada.

Variables de estudio. Las variables incluidas en el estudio, pertenecientes tanto a los casos como a las embarazadas, se obtuvieron del RPAC-CV. Las variables fueron: sexo del caso (hombre, mujer, desconocido), tipo de embarazo (simple o múltiple), diagnóstico prenatal de la TF, tipo de finalización del embarazo (nacido vivo, nacido muerto e IVE), semana de gestación y peso en el momento de la finalización del embarazo, intervención quirúrgica de la TF durante el primer año de vida, fallecimiento durante el primer año de vida, provincia de residencia del caso (Alicante, Castellón, Valencia), hospital de ingreso del caso, grupo de AC asociada a la TF, edad de la embarazada en el momento de la finalización del embarazo y nacionalidad de la embarazada.

Análisis de datos. Se calculó la prevalencia por 10.000 nacimientos de la TF para todo el periodo de estudio y por años, así como sus IC95%, para determinar la evolución temporal. Además, se calculó la prevalencia (y sus IC95%) de la TF según el tipo de finalización del embarazo y se analizó su evolución a lo largo del periodo de estudio, y se calculó

la prevalencia (y sus IC95%) de la TF por provincia de residencia.

Además, se describieron las variables incluidas en el estudio mediante el cálculo de porcentajes para determinar su distribución entre los casos, tanto las que hacían referencias a las características clínicas y sociodemográficas de los afectados por TF como las variables específicas de las embarazadas. Todos los cálculos se realizaron utilizando el paquete estadístico Stata 14.2.

RESULTADOS

En el periodo 2007-2017 se registraron en el RPAC-CV un total de 165 casos con TF, menores de un año, representando una prevalencia de 3,1/10.000 nacimientos (IC95%:2,6-3,6).

En la tendencia temporal se observó que las prevalencias a lo largo del periodo se mantuvieron estables, exceptuando un aumento en los años 2015 y 2017, que son los de mayor prevalencia (4,3/10.000 nacimientos y 4,7/10.000 nacimientos respectivamente), y un descenso en el 2011, que es el de menor prevalencia (1,8/10.000 nacimientos) (figura 1). Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 1).

La prevalencia en nacidos vivos fue 2,2/10.000 nacimientos (IC95%:1,8-2,7), en IVE fue 0,8/10.000 nacimientos (IC95%:0,5-1,0), y en nacidos muertos fue 0,1/10.000 nacimientos (IC95%:0,0-0,2), identificándose diferencias estadísticamente significativas entre estos valores. En la prevalencia de las IVE se identificó una tendencia en aumento a lo largo del periodo, llegando a alcanzar valores muy próximos a la prevalencia en nacidos vivos, principalmente en los años 2013, 2015 y 2017 (figura 2). No obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la

Tabla 1

Prevalencia por 10.000 nacimientos y sus intervalos de confianza al 95% de la Tetralogía de Fallot en el periodo de estudio, en menores de un año residentes en la Comunitat Valenciana.

Año	Número de casos	Prevalencia	IC Inferior 95%	IC Superior 95%
2007	15	2,7	1,3	4,1
2008	19	3,3	1,8	4,8
2009	16	3,0	1,5	4,5
2010	16	3,1	1,6	4,6
2011	9	1,8	0,6	3,0
2012	14	3,0	1,4	4,5
2013	11	2,5	1,0	4,0
2014	15	3,4	1,7	5,1
2015	19	4,3	2,4	6,3
2016	12	2,8	1,2	4,4
2017	19	4,7	2,6	6,8
Total	165	3,1	2,6	3,6

IC: Intervalo de confianza.

Figura 1

Prevalencia por 10.000 nacimientos de la Tetralogía de Fallot en el periodo de estudio, en menores de un año residentes en la Comunitat Valenciana.

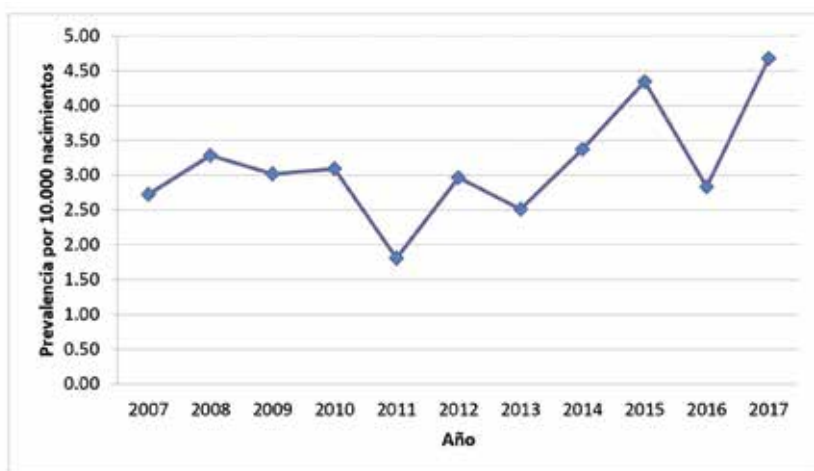
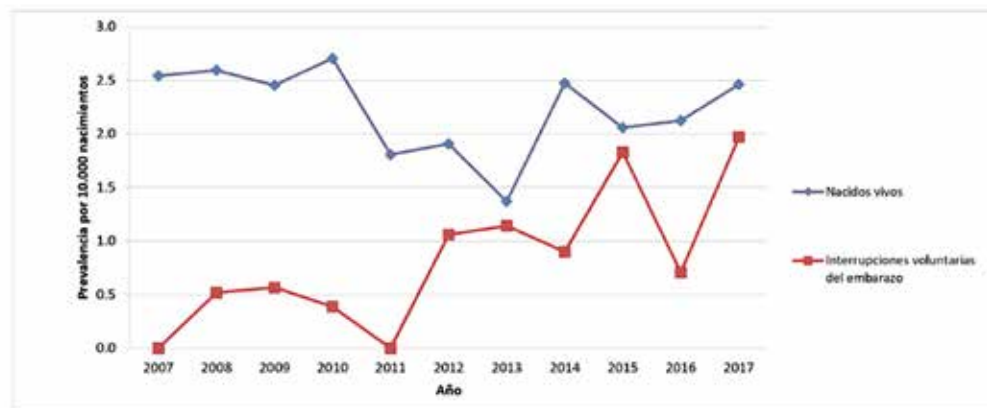


Figura 2
Prevalencia por 10.000 nacimientos de la Tetralogía de Fallot en nacidos vivos e interrupciones voluntarias del embarazo en el periodo de estudio, en menores de un año residentes en la Comunitat Valenciana.



prevalencia de los diferentes años de estudio (tabla 2).

De los 165 casos identificados, el 43,6% fueron niños, el 30,9% niñas y 25,5% fueron de sexo desconocido principalmente por tratarse de IVE en las que no se recoge esta información. En concreto, respecto al tipo de finalización del embarazo, el 72,1% fueron nacidos vivos, el 24,8% fueron IVE y el 3,0% nacidos muertos.

El 89,1% de los embarazos fueron simples y el 55,8% de los casos fueron diagnosticados prenatalmente, pero este porcentaje fue aumentando a lo largo del periodo de estudio (figura 3). El 61,3% de los casos nacidos vivos fueron intervenidos en el primer año de vida y el 10,1% de los nacidos vivos fallecieron durante el primer año de vida.

El 52,1% de los casos con TF pesaron 2.500 gramos o más mientras que el 22,4% pesaron menos de 2.500 gramos en el momento de la finalización del embarazo. En el 25,5% restante

dicho peso era desconocido, principalmente por tratarse de IVE en las que no se recoge esta información. El 55,8% de los casos tenían una edad gestacional igual o mayor a 37 semanas y el 43,6% tenían menos de 37 semanas de gestación en el momento de la finalización del embarazo. Solo un caso tenía una edad gestacional desconocida.

Independientemente de su residencia, el 47,9% de los casos ingresaron en dos hospitales de la CV, en concreto el 34,5% en el de referencia de la provincia de Valencia y el 13,4% en el de la provincia de Alicante.

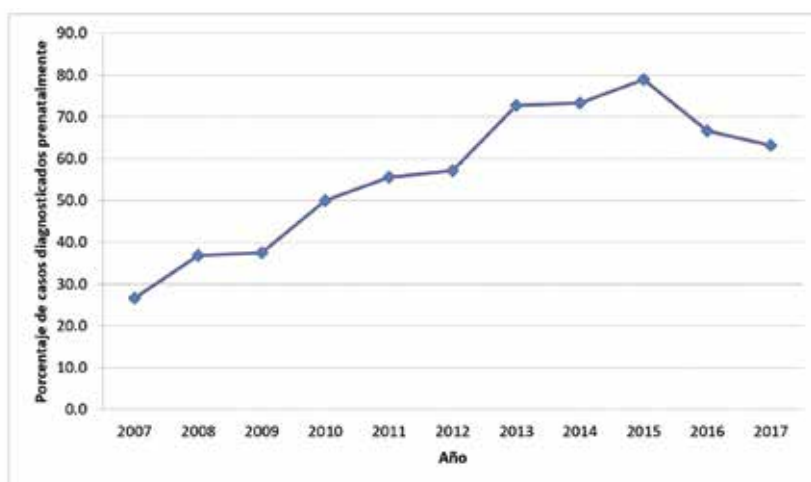
En cuanto a la distribución geográfica, el 46,1% de los casos residían en la provincia de Valencia, el 43,6% en la de Alicante y el 10,3% en la de Castellón. Sin embargo, la provincia con mayor prevalencia fue Alicante, 3,8/10.000 nacimientos (IC95%:2,9-4,7), seguida por Valencia, 2,8/10.000 nacimientos (IC95%:2,1-3,4), y en último lugar, pero por poca diferencia, Castellón, 2,7/10.000 nacimientos (IC95%:1,4-3,9), no observándose diferencias

Tabla 2
Prevalencia por 10.000 nacimientos y sus intervalos de confianza al 95% de la Tetralogía de Fallot en el periodo de estudio según el tipo de finalización del embarazo, en menores de un año residentes en la Comunitat Valenciana.

Año	Nacidos vivos				Nacidos muertos				IVE			
	Número de casos	Prevalencia	ICI 95%	ICS 95%	Número de casos	Prevalencia	ICI 95%	ICS 95%	Número de casos	Prevalencia	ICI 95%	ICS 95%
2007	14	2,5	1,2	3,9	1	0,2	-0,2	0,5	0	0,0	0,0	0,0
2008	15	2,6	1,3	3,9	1	0,2	-0,2	0,5	3	0,5	-0,1	1,1
2009	13	2,5	1,1	3,8	0	0,0	0,0	0,0	3	0,6	-0,1	1,2
2010	14	2,7	1,3	4,1	0	0,0	0,0	0,0	2	0,4	-0,1	0,9
2011	9	1,8	0,6	3,0	0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0
2012	9	1,9	0,7	3,1	0	0,0	0,0	0,0	5	1,1	0,1	2,0
2013	6	1,4	0,3	2,5	0	0,0	0,0	0,0	5	1,1	0,1	2,1
2014	11	2,5	1,0	3,9	0	0,0	0,0	0,0	4	0,9	0,0	1,8
2015	9	2,1	0,7	3,4	2	0,5	-0,2	1,1	8	1,8	0,6	3,1
2016	9	2,1	0,7	3,5	0	0,0	0,0	0,0	3	0,7	-0,1	1,5
2017	10	2,5	0,9	4,0	1	0,2	-0,2	0,7	8	2,0	0,6	3,3
Total	119	2,2	1,8	2,7	5	0,1	0,0	0,2	41	0,8	0,5	1,0

ICI: Intervalo de confianza inferior; ICS: Intervalo de confianza superior; IVE: Interrupción voluntaria del embarazo

Figura 3
Porcentaje de casos diagnosticados prenatalmente de Tetralogía de Fallot en el periodo de estudio, en menores de un año residentes en la Comunitat Valenciana.



estadísticamente significativas entre las provincias de residencia. Se observó una tendencia en descenso en la prevalencia de la provincia de Castellón y una tendencia en aumento en la provincia de Alicante a lo largo del estudio, mientras que la prevalencia de la provincia de Valencia se mantuvo más estable (figura 4). No obstante, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes años.

Por otro lado, el 46,6% de los casos tenían otra AC asociada a la TF (no presentaban la TF de manera aislada), perteneciendo el 53,2% de estas AC asociadas al sistema circulatorio (tabla 3). Dentro de este grupo destacan el Defecto del tabique auricular tipo Foramen Oval Permeable presente en el 16,7% de los casos con AC asociadas del sistema circulatorio y el Ductus arterioso permeable (solo incluido en

casos de 37 o más semanas de gestación) presente en el 14,4% de los casos.

Por último, el 67,3% de las embarazadas de casos con TF tenían 30 años o más, siendo el grupo con mayor prevalencia de TF el de embarazadas con edades menores a 20 años, con una prevalencia de 4,8/10.000 nacimientos (IC95%:1,0-8,7) (figura 5). No obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia en los diferentes grupos de edad. En el 1,2% de las embarazadas se desconocía la edad en el momento de la finalización del embarazo.

El 65,5% de las embarazadas eran de nacionalidad española, seguidas a mucha distancia por las de nacionalidad marroquí (7,9%) y rumana (5,5%). En el 7,9% de las embarazadas se desconocía la nacionalidad.

Figura 4
Prevalencia por 10.000 nacimientos de la Tetralogía de Fallot en el periodo de estudio según la provincia de residencia, en menores de un año residentes en la Comunitat Valenciana.

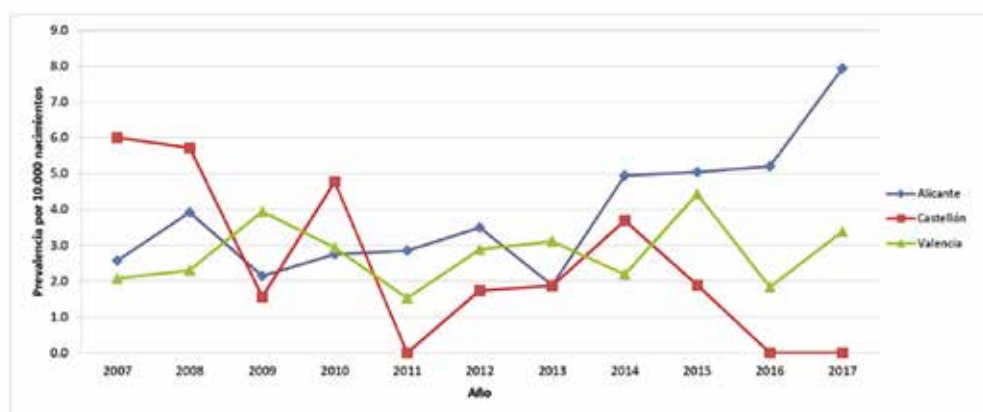


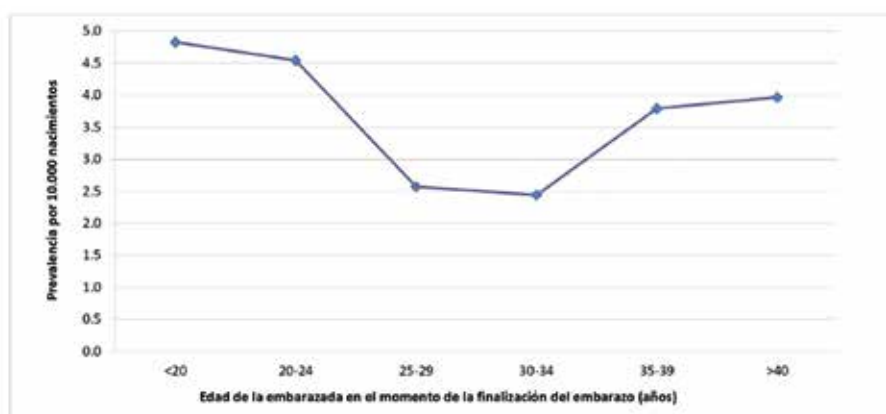
Tabla 3

Distribución de las anomalías congénitas asociadas a la Tetralogía de Fallot en los casos con más de una anomalía congénita, menores de un año residentes en la Comunitat Valenciana.

Grupo de Anomalia Congénita Asociada	Porcentaje
Sistema Circulatorio	53,2
Sistema Músculo-esquelético	9,5
Cromosómicas	8,9
Sistema Digestivo	7,1
Sistema Urinario	3,5
Sistema Respiratorio	3,5
Ojo, Oído, Cara y Cuello	3,0
Órganos genitales	3,0
Labio leporino y Fisura palatal	1,8
Sistema Nervioso	0,6
Otras	5,9
Total	100

Figura 5

Prevalencia por 10.000 nacimientos de la Tetralogía de Fallot en el periodo de estudio según la edad de la embarazada en el momento de la finalización del embarazo, en menores de un año residentes en la Comunitat Valenciana.



DISCUSIÓN

La prevalencia de la TF en la CV obtenida para el periodo 2007-2017 fue ligeramente inferior a la identificada por EUROCAT durante el mismo periodo (3,6/10.000 nacimientos)⁽⁹⁾ pero coincide con la prevalencia de los registros poblacionales de AC más próximos geográficamente a la CV que forman parte de EUROCAT, como el del País Vasco, el de la región italiana de la Toscana y el de la región francesa de Auvernia (cada uno con una prevalencia de 3,1/10.000 nacimientos)⁽⁹⁾. Como en este estudio, en ninguno de los registros ni en el conjunto de EUROCAT se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia total entre los 11 años de estudio⁽²³⁾.

EUROCAT también identificó la diferencia estadísticamente significativa observada en este estudio entre la prevalencia en nacidos vivos e IVE, en concreto 2,9/10.000 nacimientos (IC95%:2,8-3,0) en nacidos vivos y 0,5/10.000 nacimientos (IC95%:0,5-0,6) en IVE⁽⁹⁾. Además, también destaca el aumento de la prevalencia de TF en IVE en EUROCAT ya que prácticamente se triplica a lo largo del periodo⁽⁹⁾. Sin embargo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los años incluidos⁽²³⁾, por lo que las tendencias identificadas siguen un patrón de cambio lento y gradual.

No obstante, es evidente que la proporción de casos de IVE en la prevalencia de la TF está aumentando con el paso de los años, tanto en la CV como en el conjunto de registros europeos⁽⁹⁾, y por lo tanto es un factor muy importante a tener en cuenta, que además está influenciado en gran medida por las mejoras diagnósticas y el aumento del diagnóstico prenatal. Este aumento del porcentaje de casos diagnosticados prenatalmente es evidente en este estudio, y coincide con el descrito en estudios anteriores de EUROCAT⁽²¹⁾, pasando del 26,7% en 2007 al

63,2% en 2017 e incluso puede ser el responsable del pico de prevalencia identificado en el año 2015 en IVE que a su vez es responsable del pico de prevalencia total identificado ese mismo año.

En cuanto a la pequeña diferencia en la distribución geográfica de la prevalencia entre provincias, no parece deberse a diferencias en la precisión de los diagnósticos ya que casi la mitad de los casos ingresaron en los mismos dos hospitales de la CV. Pero, pese a no ser significativa, habría que estudiar otros factores ambientales y factores relativos a la patología y medicación materna para poder explicar esta situación en la TF, ya que es conocida la existencia de diferencias en la distribución de las AC cardíacas en la CV⁽¹⁵⁾. Estas diferencias geográficas también se encuentran entre registros que forman parte de EUROCAT, tanto entre diferentes países yendo la prevalencia de TF desde 2,1/10.000 nacimientos en Polonia hasta 5,9/10.000 nacimientos en Malta; como entre diferentes regiones de un mismo país, por ejemplo en Alemania difiere entre 3,5/10.000 nacimientos en Saxony-Anhalt y 5,8/10.000 nacimientos en Mainz⁽²³⁾.

Por otro lado, el elevado volumen de casos pretérmino (menos de 37 semanas de gestación) se debe principalmente a los casos de IVE y nacidos muertos, que suponen el 62,5% de los casos pretérmino, aunque también se ha descrito un mayor riesgo de partos pretérmino asociado a los casos con AC cardíacas⁽²⁴⁾. Además, el hecho de tener otra AC asociada a la TF, como ocurre en casi la mitad de los casos de este estudio, supone un aumento estadísticamente significativo del riesgo de muerte⁽²⁵⁾.

Por último, en relación a la edad materna, pese a que la mayoría de embarazadas tenían 30 años o más, que el grupo de edad con mayor prevalencia de casos fuera el de menores de 20 (seguido por el de edades entre 20-24 años)

pone de manifiesto que la edad temprana de las gestantes es un factor de riesgo para determinadas AC, como ya se ha descrito para las AC cardíacas⁽²⁶⁾.

Una de las limitaciones del estudio es que de los nacidos vivos sólo se pudo incluir información procedente de los hospitales públicos, por no estar disponibles los datos de los hospitales privados. Aunque, probablemente el sesgo de selección no fue elevado, ya que la TF es una AC grave y la mayoría de casos ingresan en algún momento del proceso de diagnóstico y/o quirúrgico en los hospitales públicos de referencia. Otra limitación, que tal vez sea la responsable de no identificar diferencias estadísticamente significativas en la evolución temporal de la prevalencia, es la duración del periodo de estudio. Pese a que 11 años es un periodo largo, por el número de casos afectados parece necesario que lo sea aún más. La principal fortaleza del estudio es que al seguir el RPAC-CV la definición de caso y la metodología establecida EUROCAT se pudieron hacer comparaciones con el resto de registros poblacionales de AC europeos, tanto de manera individual como colectiva.

Finalmente, con este estudio se ha pretendido un acercamiento a la realidad de la TF en la CV a través del RPAC-CV para poner en valor la importante labor de vigilancia sistemática de las AC que se realiza. Esta vigilancia permite obtener datos que sirven de base para la planificación y evaluación de servicios de salud y para facilitar la identificación de exposición a teratógenos mediante estudios específicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS/CDC/ICBDSR. Vigilancia de anomalías congénitas. Atlas de algunos defectos congénitos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015.
2. WHO. World health statistics 2015. World health statistics. Geneva; 2015. 10–17 p.
3. EUROSTAT. European Commission [Internet]. Disponible en: https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_cd_aifnr&lang=en
4. Subdirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud [Internet]. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/epidemiologia/infoEstadistica.jsp?CodPor=121&CodPunto=3143&Opcion=SANMS55200&MenuSup=SANMS55000&Nivel=2&Opcion=SANMS55200&MenuSup=SANMS55200>
5. Martos C, Caverio C, Gimeno S, Guaita R, Páramo L. Anomalías congénitas, conocer para avanzar. Viure en Salut. 2013;97:6–7.
6. OMS/CDC/ICBDSR. Vigilancia de anomalías congénitas: manual para gestores de programas. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014.
7. EUROCAT. European Commission [Internet]. Disponible en: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-network/eurocat-network-overview_en
8. Objectives of EUROCAT. European Commission [Internet]. Disponible en: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-network/objectives_en
9. Prevalence charts and tables EUROCAT. European Commission [Internet]. Disponible en: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en
10. EUROCAT (2013). Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies [Internet]. EUROCAT Central Registry, University of Ulster. Disponible en: www.eurocat-network.eu/
11. Diari Oficial de la Generalitat Valenciana. ORDEN 4/2012, de 7 de marzo, de la Conselleria de Sanidad, por la que se crea el Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunitat Valenciana. DOGV núm. 6748, de 04-04-2012.

12. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras. BOE núm.307, de 24-12-2015.
13. Pastor-García M, Gimeno-Martos S, Zurriaga Ó, Sorlí JV, Cervero-Carbonell C. Anomalías congénitas cardíacas en la Comunitat Valenciana 2007-2014, el registro poblacional de anomalías congénitas. *An Pediatr*. 2019;92(1):13–20.
14. Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital heart defects in Europe: Prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011;123(8):841–849.
15. Cervero Carbonell C, Zurriaga O, Pérez Panadés J, Barona Vilar C, Martos Jiménez C. Variación temporal y distribución geográfica de las cardiopatías congénitas en la Comunitat Valenciana. *An Pediatr*. 2013;79(3):149–156.
16. Bernier PL, Stefanescu A, Samoukovic G, Tchervenkovic CI. The challenge of congenital heart disease worldwide: Epidemiologic and demographic facts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2010;13(1):26–34.
17. Egbe A, Uppu S, Lee S, Stroustrup A, Ho D, Srivastava S. Temporal Variation of Birth Prevalence of Congenital Heart Disease in the United States. *Congenit Heart Dis*. 2014;10(1):43–50.
18. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Decisión no 1295/1999/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril, 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).
19. Orphanet [Internet]. Paris: Orphanet. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=820&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=fallog&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Tetralog-a-de-Fallog&title=Tetralog%EDa%20de%20Fallog&search=Dise](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=820&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=fallog&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Tetralog-a-de-Fallog&title=Tetralog%EDa%20de%20Fallog&search=Dise)
20. Orphanet. La tetralogía de Fallot [Internet]. Paris: Orphanet. Disponible en: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/es/TetralogiaFallot-ESesPub820.pdf>
21. EUROCAT. The Prevalence of Tetralogy of Fallot and Ebstein's Anomaly in Europe Special Report. EUROCAT Central Registry, University of Ulster; 2014.
22. Llamas-Falcón L, Bermejo-Sánchez E, Sánchez-Díaz G, Villaverde-Hueso A, Posada De La Paz M, Alonso-Ferreira V. Tetralogy of Fallot in Spain: a nationwide registry-based mortality study across 36 years. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:79.
23. Prevalence export EUROCAT. European Commission [Internet]. Disponible en: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence/export_en
24. Laas E, Lelong N, Thieulin A, Houyel L, Bonnet D, Ancel P *et al*. Preterm Birth and Congenital Heart Defects: A Population-based Study. *Pediatrics*. 2012;130(4):e829–837.
25. Jernigan EG, Strassle PD, Stebbins RC, Meyer RE, Nelson JS. Effect of Concomitant Birth Defects and Genetic Anomalies on Infant Mortality in Tetralogy of Fallot. *Birth Defects Res*. 2017;109(14):1154–1165.
26. Csermely G, Susánszky É, Czeizel AE. Association of young and advanced age of pregnant women with the risk of isolated congenital abnormalities in Hungary - A population-based case-matched control study. *J Matern Neonatal Med*. 2015 Mar;28(4):436–442.

CRIBADO NEONATAL

PROGRAMA DE CRIBADO Y COVID

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 2 de octubre de 2020
Aceptado: 20 de octubre de 2020
Publicado: 16 de diciembre de 2020

RESPUESTA DEL LABORATORIO DE CRIBADO NEONATAL DE CATALUÑA ANTE LA PANDEMIA POR SARS-CoV-2

Ana Argudo Ramírez (1), José Manuel González de Aledo-Castillo (1), José Luis Marín Soria (1), Rosa María López Galera (1,2), Sonia Pajares García (1,3), Sabine Richard (1), Célia Bádenas Orquín (4), Cristina Martínez Bueno (5), Gemma Falguera Puig (5), Blanca Prats Viedma (6), Laia Asso Ministrall (6)^(*) y Judit García Villoria (1,2,3)^(*)

(1) Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona, España.

(2) Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. España.

(3) Ciber de Enfermedades Raras (CIBERER). España.

(4) Sección de Genética Molecular. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

(5) Servicio de Atención a la salud sexual y reproductiva (ASSIR) de Cataluña. Dirección Asistencial de Atención Primaria. Institut Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Barcelona. España.

(6) Servicio de Salud Materno-infantil. Subdirección general de Promoción de la Salud. Agencia de Salud Pública de Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Barcelona. España.

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

(*) Estos autores han contribuido por igual a este trabajo.

RESUMEN

Ante la crisis de un sistema sanitario colapsado debido a la pandemia por la COVID-19, los profesionales implicados en el Programa de Cribado Neonatal (PCN) de Cataluña nos tuvimos que adaptar a dicha situación de forma ágil, contundente y eficiente. Los objetivos prioritarios fueron prevenir el riesgo de contagio tanto en los profesionales sanitarios como en las familias y sus recién nacidos, así como asegurar la misma eficacia para la detección precoz de las enfermedades incluidas en el PCN.

Para ello, se reorganizó el laboratorio dividiendo en grupos al personal y se redistribuyeron los espacios. También fue necesario modificar varios protocolos y circuitos, en especial para la gestión de las altas precoces de los centros maternos y para la toma de las segundas muestras necesarias (de recién nacidos que presentaron resultados dudosos o por muestra inválida). En general, se consiguió una reducción del 36% del tiempo de llegada de estas segundas muestras al laboratorio respecto al circuito anterior. Para la detección de la fibrosis quística, la implementación de una nueva estrategia supuso una reducción del 100% en la solicitud de segundas muestras y del 70% en la edad de diagnóstico del recién nacido.

Tras la evaluación de estos cambios, se puede concluir que ante la pandemia el PCN de Cataluña mostró un liderazgo decidido, alineando a todos sus profesionales, asegurando la continuidad de la actividad en el programa y generando nuevas oportunidades. Los nuevos procesos y circuitos de trabajo implantados han quedado definitivamente consolidados, mejorando la eficiencia del programa.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, Cribado neonatal, Pandemia, Programa Cribado Neonatal de Cataluña.

ABSTRACT

Response of the Catalonia neonatal screening laboratory to the pandemic of SARS-CoV-2

Faced with the prospect of a collapsed health system due to the COVID-19 pandemic, the professionals involved in the Neonatal Screening Programme (NSP) of Catalonia had to adapt to this situation in a flexible, forceful and efficient manner. The most important goals were to prevent the risk of infection in the professionals, in families and their newborns, as well as to ensure the same effectiveness for the early detection of the diseases included in our programme.

To this end, the laboratory was reorganised by dividing the staff into groups and the spaces were redistributed. It was also necessary to modify several protocols and circuits, especially for the management of early discharges from maternity centres, and for the collection of the necessary second samples (from newborns with inconclusive results or for low quality samples). In general, a 36% reduction in the time of arrival of these second samples at the laboratory was achieved with respect to the previous circuit. In the specific case of cystic fibrosis detection, the implementation of a new strategy meant a 100% reduction in the request for second samples and a 70% reduction in the age of diagnosis of the newborn.

After evaluating these changes, it can be concluded that in the face of the pandemic, the NSP of Catalonia showed determined leadership, aligning all its professionals, ensuring the continuity of the activity in the programme and generating new opportunities. The new processes and circuits implemented have been definitively consolidated, improving the efficiency of the programme.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, Newborn screening, Pandemic, Catalonia Newborn Screening Program.

Correspondencia:
Judit García Villoria
Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC
Servicio de Bioquímica y Genética Molecular
Hospital Clínic de Barcelona
C/ Mejía Lequerica, s/n
Edificio Helios III, planta baja
Hospital Clínic - Sede Maternidad,
08028 Barcelona, España
jugarcia@clinic.cat

Cita sugerida: Argudo Ramírez A, González de Aledo-Castillo JM, Marín Soria JL, López Galera RM, Pajares García S, Richard S, Bádenas Orquín C, Martínez Bueno C, Falguera Puig G, Prats Viedma B, Asso Ministrall L, García Villoria J. Respuesta del Laboratorio de Cribado Neonatal de Cataluña ante la pandemia por SARS-CoV-2. Rev Esp Salud Pública. 2020; 94: 16 de diciembre e202012165.

La infección por SARS-CoV-2 ha tenido un enorme impacto en los sistemas sanitarios. El 9 de enero de 2020 las autoridades chinas confirmaron la identificación de un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, con origen en Wuhan, provincia de Hubei (China). El día 30 de enero la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que se trataba de una emergencia de Salud Pública a nivel mundial. Un día después, el 31 de enero, se confirmó el primer caso en España. El 6 de marzo se registró la primera muerte por coronavirus en Cataluña y el 9 de marzo se superaba el millar de casos en España. El 11 de marzo la OMS declaró la pandemia por coronavirus y el 12 de marzo la Generalitat de Cataluña confinó a la población de cuatro municipios. El 13 de marzo se cerraron colegios, institutos y universidades de toda Cataluña, así como establecimientos de ocio y cultura. El 14 de marzo el Consejo de Ministros aprobó el decreto de estado de alarma en España⁽¹⁾, con 5.700 casos detectados y 136 muertos⁽²⁾. Se decretó el confinamiento de la población y el cierre de una gran parte de la actividad industrial, comercial y de restauración.

Ante el panorama de un sistema sanitario colapsado debido a la pandemia por la COVID-19, en el ámbito sanitario surgió la necesidad de reorganizar y modificar de manera imprevista los protocolos y espacios hospitalarios. Además, se tuvieron que redistribuir recursos humanos y materiales en un tiempo récord, mientras que, a su vez, se iba produciendo un incremento en el número de pacientes con esta enfermedad.

En concreto, los profesionales que trabajamos en los Programas de Cribado Neonatal (PCN) necesitábamos adaptarnos de forma ágil, contundente y eficiente a dicha situación. Debido a su trascendencia era imprescindible mantener el correcto funcionamiento de los PCN, ya que los nacimientos seguían teniendo lugar con un flujo de trabajo mantenido.

En el caso del PCN de Cataluña se tuvieron que modificar varios protocolos y circuitos. Inicialmente, el objetivo prioritario, y más importante, fue el de prevenir el riesgo de contagio, tanto en los profesionales sanitarios (con el fin de no detener la actividad del PCN) como en las familias y sus recién nacidos (minimizando la estancia en el hospital y el contacto con el exterior). Sin embargo, paralelamente, teníamos el requisito imprescindible de asegurar la misma eficacia para la detección precoz de las veinticuatro enfermedades incluidas en nuestro panel. El objetivo era evitar que los recién nacidos (RN) afectados padecieran consecuencias graves e irreversibles, e incluso la muerte, por no recibir un diagnóstico y tratamiento precoz a causa de la pandemia. Conseguirlo dependía de nuestra capacidad de resiliencia: teníamos que mantener una comunicación fluida con todos los actores implicados para poder actuar de forma coordinada, ágil y eficiente, pero, a la vez, sin precipitarnos. Necesitábamos modificar circuitos ya establecidos y tomar decisiones apropiadas. Nuestra respuesta activa a esta pandemia comenzó el 12 de marzo de 2020 y, progresivamente, fuimos adaptándonos a las nuevas necesidades que iban surgiendo. Nuestro hospital comenzó a realizar reuniones diarias entre los miembros del que se llamó “Gabinete de crisis”, así como entre los altos cargos y cargos intermedios de institutos y servicios del hospital. Como resultado de estas reuniones, se transmitía toda la información relacionada con la gestión de la COVID-19 de forma actualizada, coordinada y con periodicidad diaria, vía correo electrónico, al resto de los trabajadores.

En el Laboratorio de Cribado Neonatal de la Sección de Errores Congénitos del Metabolismo (Servicio de Bioquímica Clínica y Genética Molecular del Hospital Clínic) se pusieron en funcionamiento los mecanismos que se describen a continuación:

1) Reorganización del laboratorio.

1.1) Organización del personal:

- Constitución de dos equipos estables de trabajo:
 - Personal administrativo y técnico: trabajando de forma presencial en semanas alternas.
 - Personal facultativo: trabajando un equipo de forma presencial y el otro de forma telemática en semanas alternas.

El objetivo era que, en caso de contagio, pudiéramos aislar a uno de los equipos y asegurar la continuidad del PCN por parte del otro equipo.

- Establecimiento del trabajo telemático desde casa para el personal facultativo: solicitud de licencias y desarrollo de conexiones informáticas a escritorio remoto para cada facultativo por parte del Departamento de Sistemas de la Información del Hospital, con el objetivo de dar soporte asistencial al personal que trabajaba presencialmente.
- Implantación de reuniones telemáticas, mediante el uso de plataformas digitales, para mantener una comunicación fluida y actualizada.
- Creación de grupos de WhatsApp específicos para favorecer la comunicación inmediata e igual entre las personas involucradas.

1.2) Sistemas de protección:

- Se redujo el número de trabajadores a la mitad por turno.

- Se habilitaron puestos de trabajo para mantener la distancia mínima (separación de personas que compartían despacho).
- Se proporcionaron equipos de protección individual (EPI) a cada trabajador: mascarilla, guantes, ubicación de dispensadores de gel hidroalcohólico, etc.
- Se habilitaron lugares adicionales para realizar los descansos y las comidas, con el fin de cumplir con las restricciones de aforo máximo.
- Se favoreció la ventilación de los espacios.
- Se extremaron las medidas de seguridad, minimizando la interacción directa entre personas y, en especial, entre las diferentes áreas de trabajo.

1.3) Gestión de muestras procedentes de RN de madres con sospecha o diagnóstico de COVID-19:

- Se solicitó a los centros maternos que anotaran dicha información de forma explícita y visible en las fichas/sobres que contenían las muestras. Los centros maternos las enviaban en bolsas de plástico diferenciadas y separadas del resto.

A su llegada al laboratorio se podían identificar de forma fácil y se guardaban tanto las muestras como las fichas con los datos de los RN, separadas del resto y almacenadas en bolsas de plástico transparentes y selladas.

1.4) Refuerzo en la atención de consultas procedentes de centros externos:

La incertidumbre de la situación creaba muchas dudas y consultas. En especial hubo

un incremento de consultas, telefónicas y vía correo electrónico, debido a las altas precoces que llevaban a cabo algunos centros maternos (como se especifica en el apartado 2.1).

2) Cambio de protocolos y circuitos.

2.1) Gestión de la toma de la muestra de 48 horas ante las altas precoces de las madres:

En el PCN de Cataluña se considera óptimo obtener la muestra de la sangre del talón del RN a las 48 horas de vida. Aunque hubo centros maternos que mantuvieron a las madres en el centro materno hasta poder extraer la muestra a las 48 horas, otros muchos centros se vieron obligados a dar el alta a las madres y a sus RN antes de este periodo. Este punto generó numerosas consultas al laboratorio y supuso una actuación rápida que conllevó dos tipos de situaciones:

- Centros que tuvieron que obtener la muestra entre las 24 y 48 horas de vida del RN. En este caso, se aceptaron únicamente las muestras extraídas a partir de las 24 horas de vida, siempre que el RN hubiese iniciado su alimentación proteica en la primera hora de vida y se hubiera alimentado con un mínimo de diez tomas de leche. Las muestras recibidas fueron excepcionales ($n=376$; 1,3% de las muestras) y se les asignó un código diferente en el sistema de laboratorio para poder revisar con cautela los resultados obtenidos, con el fin de asegurar su fiabilidad. En concreto, se le prestó especial atención a la concentración de carnitina libre, de aminoácidos esenciales y sus ratios, considerándolos marcadores concretos de alimentación.
- Centros que entregaron el material necesario para obtener la muestra al dar de alta a la familia. En estos casos, se realizó la

toma de la muestra por parte de la matrona durante la visita de control/exploración de la madre y el RN en el domicilio familiar. Estas muestras tuvieron que ser llevadas al centro coordinador de Atención Primaria de la Salud Sexual y Reproductiva (ASSIR) por las matronas, para que allí pudieran ser recogidas por la empresa de mensajería. Su llegada al laboratorio se llevó a cabo de forma eficiente gracias al compromiso de todos los participantes en este nuevo circuito.

2.2) Gestión de la solicitud de segundas muestras:

En el PCN de Cataluña, ante la obtención de un resultado dudoso de algún marcador, o debido a la recepción de una muestra insuficiente o de mala calidad, es necesario solicitar a la familia una segunda muestra de sangre impregnada en papel (y, en algunos casos, también de orina impregnada en papel) del RN.

Antes de la crisis por la COVID-19, nuestro protocolo habitual consistía en el envío mediante correo ordinario del material para la toma de la segunda muestra a la familia. También se incluía información por escrito para dirigirse al centro materno donde había nacido el bebé o a su centro de atención primaria (CAP), donde se realizaba la toma de la muestra y se retornaba al laboratorio por correo ordinario.

Dado que se quería evitar que la familia fuera al CAP para minimizar el riesgo de contagio, y dado que en esas semanas el servicio de correo postal también estaba con servicios mínimos, se establecieron las siguientes medidas:

2.2.1) En el laboratorio de cribado:

- Reducción en la solicitud de segundas muestras:

Se revisaron todos los protocolos para la solicitud de segundas muestras, al igual que se actualizaron y se modificaron algunos algoritmos de decisión con el fin de minimizar el número de segundas muestras a solicitar. El cambio más importante se realizó en el protocolo para la detección de la fibrosis quística (FQ) mediante la implantación de un nuevo algoritmo de decisión. Para ello, los facultativos del laboratorio de cribado neonatal llevaron a cabo un análisis de los datos de que disponía nuestro programa y se elaboró un informe con una propuesta. Tras el estudio y valoración por parte de todas las personas involucradas en el cribado de esta enfermedad (miembros de las Unidades Clínicas de Referencia para la FQ, jefe del servicio de Bioquímica y Genética molecular, jefa de la Sección de Errores Congénitos del metabolismo, jefa de la Sección de Genética, así como la Agencia de Salud Pública de Cataluña), se llegó a un consenso de cambio de algoritmo: se modificaba la estrategia utilizada hasta el momento (TIR1+PAP+TIR2/DNA/Test de sudor) por la estrategia TIR1+PAP/DNA/Test de sudor (TIR: tripsina inmunorreactiva; PAP: proteína asociada a pancreatitis; DNA: estudio de mutaciones en el gen CFTR). La TIR1 era el marcador primario, la PAP era la prueba de segundo nivel analizada en la primera muestra (con el fin de reducir la tasa de falsos positivos) y la TIR2 era el marcador que se valoraba en una segunda muestra solicitada entre los 21 y 30 días de vida del RN. Con la nueva estrategia se eliminaba la solicitud de la segunda muestra para la valoración de TIR2, por lo que la familia no tenía que acudir de nuevo a ningún centro maternal o CAP. Durante el periodo del estado de alarma de la pandemia (13 marzo de 2020 - 21 junio de 2020) se realizaron noventa y siete estudios moleculares en primera muestra del RN (a los cuales se les hubiera solicitado una segunda muestra con la estrategia anterior), lo que supuso un aumento en la realización de estudios moleculares por FQ del 64% (n=35 en mismo periodo de 2019). Sin embargo, de

estos noventa y siete RN a los que se les realizó estudio molecular de la FQ, sólo treinta y siete tuvieron que ser referidos a las Unidades Clínicas de Referencia (UCR), siendo treinta y cinco los RN referidos en el mismo periodo del año anterior con la estrategia de doble muestra. Este cambio supuso una reducción de solicitud de segundas muestras del 100%, así como una reducción del 70% en la edad media (días de vida) del RN derivado a la UCR, lo que ha supuesto un aumento de la eficiencia del programa para la detección de FQ.

- Creación de un registro de segundas muestras:

- Se creó un registro para la gestión de la solicitud de segundas muestras ante resultados dudosos o de muestras de calidad insuficiente, con los siguientes parámetros: número de referencia de laboratorio, nombre y apellidos del RN, CIP de la madre, código postal, teléfono de la familia, motivo de la solicitud de segunda muestra y tipo de segunda muestra solicitada (sangre, o sangre y orina).
- La cumplimentación de datos y la revisión fueron con periodicidad diaria, según se iban analizando las muestras.

2.2.2) En la toma de muestras y transporte al laboratorio:

- Ante la situación creada por la pandemia, y para evitar que las familias acudiesen a su centro maternal o CAP para la toma de las segundas muestras solicitadas por el PCN, el Servicio de Salud Materno-Infantil de la Subdirección General de Promoción de la Salud (Agencia de Salud Pública de Cataluña - ASPCAT) se puso en contacto con la coordinación de los grupos ASSIR de

Cataluña, constituidos por grupos de matronas que están organizados en red por toda nuestra comunidad autónoma. Se les solicitó apoyo para la obtención de segundas muestras para el PCN en los domicilios familiares y se obtuvo una cooperación inmediata, estableciendo el siguiente circuito:

- Diariamente, el laboratorio de cribado neonatal enviaba a la ASPCAT el archivo con las segundas muestras a solicitar, y ésta lo reenviaba a la coordinadora de los ASSIR.
- La coordinadora fragmentaba el archivo en función del código postal de la familia y reenviaba la información concreta al ASSIR de zona que correspondía, y allí se asignaba la realización de la extracción de la muestra a una matrona.
- La matrona se encargaba de localizar e informar a la familia, así como de realizar una visita al domicilio familiar para la toma de muestra.
- Posteriormente, la matrona tenía que transportar la muestra al centro coordinador de ASSIR (para ser recogida junto con el resto de muestras del cribado) y ponerse en contacto telefónico con la empresa de mensajería para que recogieran la muestra y la transportaran al laboratorio de cribado.
- Por último, desde la secretaría de nuestro laboratorio se realizaba la comprobación y registro de las segundas muestras recibidas, así como la reclamación de las que podrían ir quedando pendientes de recibir.

- Todo el circuito estuvo siempre controlado, con una trazabilidad del 100% de las muestras.

El papel de las matronas de los ASSIR fue clave, ya que de este circuito dependía la detección y el diagnóstico de un buen número de RN de nuestra comunidad. Gracias a su apoyo, se redujo un 36% el tiempo de recepción de las segundas muestras en el laboratorio (respecto al circuito anterior utilizando el correo postal durante el mismo periodo en 2019), mejorando así la eficiencia del programa.

Las medidas adoptadas permitieron una comunicación fluida y coordinada entre todo el personal involucrado con la toma de muestra (matronas, ginecólogo/as, pediatras, transportistas, supervisores/as, etc.) para poder ofrecer una respuesta unificada y consensuada ante las dudas que fueron surgiendo durante todo el proceso.

Como conclusiones, afirmamos que, ante la pandemia de la COVID-19, el PCN de Cataluña mostró un liderazgo decidido y consiguió alinear a todos sus profesionales implicados. El enorme compromiso, humanidad y profesionalidad de las personas fue clave e imprescindible para superar de forma exitosa la situación generada por la COVID-19. La reorganización forzada en el aquel momento generó nuevas oportunidades que han dado lugar a la implantación de procesos que mejoran los anteriores, quedando definitivamente consolidados en nuestro PCN. Algunos ejemplos son el uso de los recursos digitales (conexión a escritorio remoto y reuniones virtuales), la nueva estrategia para la detección de la FQ o el circuito de solicitud y programación telefónica de la toma de segundas muestras a las familias. Como dijo alguna vez Albert Einstein: “*Es en las crisis donde*

nace la inventiva, se realizan nuevos descubrimientos y se organizan grandes estrategias". Sin duda, en esta experiencia tan negativa que se ha vivido, la unión de todos ha favorecido una mejor organización y estamos preparados para afrontar este "nuevo tiempo".

AGRADECIMIENTOS

A todo el personal técnico y administrativo del área de cribado neonatal, así como al resto de técnicos de la sección que apoyaron durante esta situación, al Departamento de Sistemas de la Información del Hospital, a todas las matronas que realizaron la toma de muestras, a Sergi

Segura de la empresa de mensajería Logaritme y, por último, a todos los compañeros del resto de programas de CN de España que compartieron su experiencia en FQ y que ayudaron a plantear el cambio de estrategia en nuestro programa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se decreta el estado de alarma para la gestión de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19.
2. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [consultado 14 Marzo 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 2 de octubre de 2020
Aceptado: 6 de noviembre de 2020
Publicado: 16 de diciembre de 2020

IMPACTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN EL CRIBADO NEONATAL DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Marina Mora Sitja (1), María Sanz Fernández (1), Lucía Carrascón González-Pinto (1) y Amparo Rodríguez Sánchez (1)

(1) Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: El objetivo de este trabajo fue mostrar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes diagnosticados de hipotiroidismo congénito (HC) mediante el Programa de Cribado Neonatal en la Comunidad Autónoma de Madrid durante el estado de alarma debido a la crisis sanitaria por la COVID-19.

Métodos: Los datos fueron extraídos del análisis retrospectivo de pacientes diagnosticados de HC en el Centro de Diagnóstico y Seguimiento Clínico de HC, ubicado en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Resultados: Durante el periodo comprendido entre el 14 de marzo y el 21 de junio de 2020, siete neonatos fueron diagnosticados de HC. Desde el Centro de Cribado se contactó de forma urgente con el Centro Clínico de Diagnóstico y Seguimiento, con localización y valoración clínica del paciente el mismo día, realizándose las exploraciones complementarias habituales en todos ellos según la vía clínica. La edad mediana del diagnóstico fue de 15,5 días (rango 7,00-24,00). El seguimiento clínico y analítico posterior se realizó en todos los casos acorde a los tiempos recomendados. Todos los pacientes presentaron normalización de la función tiroidea a las dos semanas de tratamiento.

Conclusiones: Todos los pacientes atendidos en el Centro Clínico de Diagnóstico y Seguimiento de Hipotiroidismo Congénito durante el periodo de estado de alarma son diagnosticados, tratados y reevaluados siguiendo la vía clínica habitual, sin incidencias. La situación epidemiológica actual de la pandemia por la COVID-19 pone de manifiesto el correcto funcionamiento del circuito del Programa de Cribado de Hipotiroidismo Congénito en circunstancias menos favorables.

Palabras clave: Hipotiroidismo congénito, COVID-19, Cribado neonatal.

ABSTRACT

Impact of the COVID-19 pandemic on Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism

Background: The purpose of this paper was to describe the diagnosis, treatment and follow-up of patients diagnosed with congenital hypothyroidism (CH) by the Neonatal Screening Program in the Autonomous Community of Madrid during the state of alarm due to the COVID-19 health crisis.

Methods: The data were extracted from the retrospective analysis of patients diagnosed with CH and treated at the Clinical Diagnosis and Follow-up Center of CH located in the Pediatric Endocrinology Unit of the General University Hospital Gregorio Marañón.

Results: During the period between March 14 and June 21, 2020, 7 neonates were diagnosed with congenital hypothyroidism. The Screening Center contacted the Clinical Diagnosis and Follow-up Center urgently, with the location and clinical assessment of the patient on the same day, performing the usual complementary examinations in all of them according to clinical pathway. The median age of diagnosis was 15.5 days (range 7.00-24.00). The subsequent clinical and analytical follow-up was carried out in all cases according to the recommended times. All patients presented normalization of the thyroid function after two weeks of treatment.

Conclusions: All patients seen at the Congenital Hypothyroidism Clinical Diagnosis and Follow-up Center during the alarm state period were diagnosed, treated and reevaluated following the usual clinical pathways without incidents. The current epidemiological situation of the COVID-19 pandemic has revealed the correct functioning of the circuit of the Congenital Hypothyroidism Screening Program in less favorable circumstances.

Key words: Congenital Hypothyroidism, COVID-19, Neonatal screening.

INTRODUCCIÓN

El Hipotiroidismo Congénito (HC) comprende un grupo heterogéneo de alteraciones tiroideas que producen una hipofunción tiroidea presente al nacimiento. Se produce con una incidencia aproximada de 1:2.000⁽¹⁾ y es una de las causas más frecuentes de retraso mental evitable. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para lograr el desarrollo y la maduración cerebral normales, y su defecto, en los primeros meses de vida, originará lesiones irreversibles en el sistema nervioso central, a no ser que se instaure el tratamiento sustitutivo adecuado^(2,3).

Los síntomas y signos producidos por el HC no siempre están presentes al nacimiento⁽⁴⁾. La dificultad para el diagnóstico clínico de HC en las primeras semanas de vida, junto con la importancia del inicio precoz del tratamiento hormonal sustitutivo para evitar el daño cerebral, hace que sea fundamental el Programa de Cribado Neonatal.

Los síntomas y signos clásicos de HC deben ser reconocidos y, desafortunadamente, siguen siendo la carta de presentación de HC en dos tercios de la población mundial no sometida al cribado neonatal⁽⁵⁾. Estos síntomas se hacen evidentes a partir del segundo o tercer mes de vida, cuando el daño cerebral ya es irreversible. Aunque inespecíficos, síntomas como ictericia prolongada, dificultades en la alimentación, llanto ronco, letargia, estreñimiento, hipotonía, hernia umbilical, frialdad con piel marmorada, fascies edematosa con macroglosia, ensilladura nasal ancha o fontanela posterior superior a 5 mm, deben alertarnos sobre la posibilidad diagnóstica de HC. El Índice de Letarte establece una puntuación en función de los síntomas y signos clínicos presentes, siendo el cuadro sugestivo de HC cuando resulta superior a 4 (tabla 1). En el niño no tratado, la clínica es florida: fenotipo característico, retraso mental, retraso en el crecimiento y en la maduración ósea^(6,7,8).

Tabla 1
Índice de Letarte.

Problemas de alimentación	1
Estreñimiento	1
Inactividad	1
Hernia umbilical	1
Macroglosia	1
Piel moteada	1
Piel seca	1,5
Fontanela posterior >5 mm2	1,5
Facies típica	3

El HC se debe, en la mayoría de casos, a una alteración en el desarrollo de la glándula (disgenesia) o a una alteración en la síntesis de la hormona tiroidea (dishormonogénesis); ambas son formas de hipotiroidismo primario, responsable del 95% de los casos de hipotiroidismo congénito⁽⁹⁾. El hipotiroidismo secundario o central se produce por una deficiencia de TSH y suele asociarse a otros déficits hormonales hipofisarios en el contexto de un hipopituitarismo congénito.

El Programa de Cribado Neonatal de HC primario en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) se basa en la medición de TSH sobre la muestra de sangre seca, extraída a las 48 horas de vida del recién nacido y enviada al laboratorio de referencia del Programa de Cribado Neonatal. El punto de corte, por encima del cual existe sospecha de padecer la enfermedad, está establecido en ≥ 7 mUI/ml. De forma complementaria, se realiza la medición de tiroxina total (T4t) cuando la TSH está elevada. Solo en algunas comunidades autónomas se analizan simultáneamente TSH y T4t, permitiendo detectar formas de hipotiroidismo central (secundario o terciario)^(9,10).

Los resultados positivos en el Centro de Cribado Neonatal (CCN) deben ser remitidos de forma urgente al Centro Clínico de Diagnóstico y Seguimiento (CCDS) de HC para una confirmación diagnóstica y la instauración de tratamiento y seguimiento. En la Comunidad Autónoma de Madrid, el CCDS se ubica en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM). El CCDS de HC del HGUGM lleva realizando esta función desde su implantación en 1982 y está avalado por la acreditación AENOR-ISO 9001.

A su llegada al CCDS se realiza una confirmación diagnóstica y se instaura el tratamiento y programación de su seguimiento acorde a una vía clínica actualizada (anamnesis, exploración física, TSH, T4 libre, Tiroglobulina en sangre venosa, Gammagrafía-Tc99, ecografía tiroidea, estudio autoinmunidad tiroidea). El hipotiroidismo se trata con L-tiroxina sódica sintética por vía oral, en dosis única diaria, en ayunas^(1,11).

El HC primario se clasifica, a su vez, en permanente, requiriendo tratamiento de por vida, o transitorio⁽⁴⁾. La confirmación inicial mediante prueba de imagen de agenesia tiroidea o tiroides ectópico permite asumir su permanencia de por vida. En los otros casos, el carácter permanente o transitorio es inicialmente indistinguible y precisa una reevaluación diagnóstica (no antes de los tres años de edad para asegurar un correcto desarrollo neurológico).

La pandemia por COVID-19 ha sido el foco de todos los esfuerzos a nivel sanitario y ha impactado en la práctica clínica habitual, provocando una modificación en los circuitos de manejo y atención de los pacientes con otras patologías, especialmente durante el período de estado de alarma.

El objetivo de este trabajo fue analizar el cumplimiento de la vía clínica establecida en

el CCDS para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes identificados de HC por el Programa de Cribado Neonatal en la CAM durante el estado de alarma de emergencia sanitaria por la COVID-19.

SUJETOS Y MÉTODOS

Población de estudio. Se realizó un estudio descriptivo observacional, de carácter retrospectivo, de todos los pacientes diagnosticados de HC mediante el Programa de Cribado Neonatal de la CAM en el CCDS, localizado en el HGUGM, durante el período de estado de alarma de España comprendido entre el 14 de marzo y el 21 de junio de 2020.

Variables. Se analizaron los datos clínicos-bioquímicos que presentaban en la primera consulta realizada en el CCDS tras recibir el resultado positivo del CCN: edad en la que el CCN comunicó el resultado al CCDS; edad cronológica de la primera consulta en el CCDS; presencia o ausencia de sospecha clínica previa de HC; valor de TSH (mUI/ml) en papel de filtro; edad de diagnóstico y edad de inicio de tratamiento. Además, se analizaron los resultados de las exploraciones complementarias realizadas para dicho efecto, detalladas a continuación. Finalmente, se analizaron los valores de TSH (mUI/ml) y T4 libre (ng/dL) a las dos y cuatro semanas del inicio del tratamiento. El análisis estadístico descriptivo se realizó con el programa Excel.

Programa de Cribado Neonatal de Hipotiroidismo Congénito de la CAM. La muestra de sangre capilar se obtiene por punción del talón del recién nacido y se deposita sobre un papel absorbente estándar. En esta muestra, la TSH es analizada por inmunofluorescencia (DELFA®). En el recién nacido a término, el punto de corte por encima del cual existe sospecha de padecer la enfermedad está establecido en ≥ 7 mUI/ml. De forma complementaria,

se realiza la medición de tiroxina total (T4t) cuando la TSH está elevada. Ante un resultado entre 7-10 mUI/ml, el CCN repite la determinación de TSH en una segunda muestra. Ante un resultado > 10 mUI/ml, el CCN contacta de forma urgente con el CCDS, que se encarga de localizar al paciente para ser valorado el mismo día, confirmar el diagnóstico y estudiar su etiología sin demorar el comienzo del tratamiento.

Se realiza anamnesis personal y familiar, con especial atención a ingesta de fármacos, uso de compuestos yodados e historia familiar de patología tiroidea materna y síntomas de HC del recién nacido. A la exploración física, se buscan asimismo signos ya descritos (tabla 1). El resultado del cribado ha de confirmarse mediante extracción de muestra en sangre venosa del recién nacido: TSH (elevada en todos los hipotiroidismos primarios), Tiroglobulina (informa de la presencia de tejido tiroideo) y T4 libre. Se realiza el mismo día Gammagrafía tiroidea tc-99. La ecografía tiroidea se indica en aquellos pacientes en los

que no se haya visualizado el tiroides gamma-gráficamente y tengan cifras elevadas de tiroglobulina. La glándula puede estar bloqueada por la presencia de anticuerpos bloqueantes del tiroides (enfermedad tiroidea autoinmune materna) o en casos infrecuentes de defecto del atrapamiento del yodo en dishormonogénesis. Se realiza interconsulta al servicio de Cardiología si el paciente presenta soplo cardíaco. El mismo día de la consulta se inicia el tratamiento con L-tiroxina vía oral. A las dos y cuatro semanas del inicio del tratamiento se realiza de nuevo determinación de TSH y T4 libre para ajuste de dosis. Posteriormente, precisa de un seguimiento clínico y analítico frecuente: mensual durante los seis primeros meses de vida; bimensual desde los 6 a los 12 meses; trimestral desde el año hasta los 3 años.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, en el CCDS del HGUGM se diagnosticó a siete pacientes de Hipotiroidismo Congénito (tabla 2).

Tabla 2

Casos	1	2	3	5	6	7
Género	Mujer	Mujer	Varón	Mujer	Mujer	Mujer
Edad comunicación CNN-CCDS ^(*)	9	23	24	9	22	7
Edad Primera Consulta en CCDS ^(*)	9	23	24	9	22	7
TSH (μUI/ml). Muestra en papel de filtro (Valor en cada muestra realizada)	50	8,57 17,7	10,3 23,8	106	8 32,7	102
Sospecha Clínica previa	No	No	No	No	No	No
TSH (mUI/mL) sangre venosa	37,29	35,66	18,79	206	66,55	212,63
T4 libre (ng/dL) sangre venosa	1	0,8	1	0,5	0,6	0,6
Gammagrafía Tc99 realizada en la 1ª consulta	EUT	EUT	EUT	EUT	EUT	SL
Edad diagnóstico ^(*)	9	23	24	9	22	7
Edad inicio tratamiento ^(*)	9	23	24	9	22	7
Dosis Levotiroxina Sódica (mcg/kg/día)	11	7	8,3	11	9,3	12,9
TSH/T4 libre 2 semanas (mUI/mL)	0,21/1,7	2,23/1,7	3,26/1,3	0,94/1,9	0,66/1,5	1,49/1,9
TSH/T4 libre 4 semanas (ng/dL)	0,07/1,5	0,87/1,2	2,32/1,2	0,25/1,2	0,05/1,7	0,29/1,4
Soplo cardíaco - IC cardiología	No	Si (ERI)	No	No	No	Si (FOP)
(*) Edad: días de vida; EUT: eutópico; ERI (estenosis rama pulmonar izquierda); FOP (foramen oval permeable).						

La mediana de edad de la primera consulta, diagnóstico e inicio de tratamiento fue de 15,5 días de vida (rango 7,00-24,00). Todos los pacientes (7/7) presentaron normalización de la función tiroidea a las dos semanas de tratamiento.

DISCUSIÓN

En 1978, el Ministerio de Sanidad de España formaliza el *Programa de Detección Precoz Neonatal de Hipotiroidismo Congénito*⁽¹²⁾ (*Real Decreto 2176/1978, de 25 de agosto*). La sintomatología larvada y progresiva del HC explica que, previamente a la instauración del cribado neonatal, los pacientes se diagnosticaran a edades mucho más tardías, con las consecuencias nefastas que conllevaba, pues existe una relación inversa documentada entre la edad del diagnóstico y el coeficiente intelectual alcanzado^(13,14). La dificultad para el diagnóstico clínico de HC en las primeras semanas de vida (en ninguno de los pacientes de nuestra cohorte existía sospecha clínica), junto con la importancia del inicio precoz del tratamiento hormonal sustitutivo para evitar el daño cerebral, hace que el Programa de Cribado Neonatal y su buen funcionamiento sean fundamentales.

El Centro de Cribado Neonatal debe de disponer de manera urgente y preferente de un Centro Clínico de Diagnóstico y Seguimiento que dé continuidad al circuito de un resultado positivo, confirme el diagnóstico e inicie el tratamiento⁽⁹⁾. EL CCDS debe dotarse de los medios y recursos humanos necesarios que permitan un diagnóstico y tratamiento urgentes, en menos de 24 horas desde que el recién nacido acude a consulta.

En 1982 la Unidad de Endocrinología Pediátrica del HGUGM se consolida como el CCDS de HC de la CAM, con conocimiento y aplicación de protocolos nacionales e

internacionales y experiencia en el manejo de estos pacientes.

Confirmar el diagnóstico de HC mediante la historia clínica, la exploración y datos analíticos (bioquímicos y de imagen) con rápida disponibilidad de resultados, informar y tranquilizar a la familia, explicar las ventajas de su detección precoz e iniciar el tratamiento urgente, constituyen los principales objetivos de los CCDS, así como la optimización del tratamiento en controles periódicos⁽¹⁾. Para ello, el CCSD de HC de la CAM dispone de una vía clínica actualizada cuyo cumplimiento se evalúa de forma periódica mediante la certificación de calidad AENOR-ISO 9001.

Durante el período de estado de alarma, la intercomunicación entre el CCN y el CCDS funcionó normalmente, con primera consulta, confirmación diagnóstica e inicio de tratamiento el mismo día en el que el CCN se puso en contacto con el CCDS. Se realizaron los controles clínicos y analíticos establecidos en la vía clínica con los equipos adecuados de protección individual, sin incidencias reseñables.

En condiciones normales, el CCDS dispone sin demora, en la primera consulta, la realización de la gammagrafía tiroidea (Tc-99) que, además de constituir un elemento diagnóstico, permite ofrecer más información a la familia y orientar la dosis terapéutica inicial de L.tiroxina. Durante este periodo excepcional se realizó la gammagrafía a todos los pacientes (7/7), con las medidas de protección individual, sin incidencias destacables.

La posibilidad de seguir el circuito habitual en tiempo y forma, permitió que el diagnóstico e inicio de tratamiento de los tres pacientes con TSH inicial de >10 mU/ L se realizara antes de los diez días de vida (mediana de

edad de nueve días de vida; rango 7,00-9,00). Los cuatro pacientes restantes, de los que se requirió segunda muestra en sangre de talón por primera determinación de TSH entre 7-10 mUI/ml, fueron diagnosticados y tratados antes de los veinticinco días de vida.

Distintos estudios han comparado el desarrollo intelectual de los niños con HC según la edad de inicio del tratamiento en programas de cribado ya establecidos. En una revisión de la literatura médica de once estudios, comparando el inicio de tratamiento antes o después de los treinta días de vida, los recién nacidos que recibieron el tratamiento antes de los treinta días obtuvieron un CI superior al resto en 15,7 puntos⁽⁴⁾. Otros factores como la dosis de inicio o la propia severidad del hipotiroidismo también han sido motivo de estudio, demostrando que juegan un rol importante en el neurodesarrollo. En nuestra cohorte, todos los casos diagnosticados (7/7) presentaron una normalización de TSH y T4 libre a las dos semanas del inicio de tratamiento, estando los valores en rango objetivo⁽¹¹⁾.

La necesidad de valoración por parte de Cardiología, en caso de detectar un soplo cardíaco en la exploración, deriva del mayor riesgo de malformaciones congénitas extratiroides, especialmente cardíacas, que presentan los niños con HC⁽¹⁵⁾. Los dos casos en los que se detectó soplo cardíaco fueron valorados por parte de Cardiología sin incidencias.

Concluimos entonces que todos los pacientes atendidos en el Centro Clínico de Diagnóstico y Seguimiento de Hipotiroidismo Congénito durante el período de estado de alarma fueron diagnosticados, tratados y reevaluados siguiendo la vía clínica habitual sin incidencias. La situación epidemiológica actual de la pandemia por la COVID-19 ha puesto de manifiesto el correcto funcionamiento del circuito de cribado incluso en circunstancias adversas. A ello ha contribuido la coordinación

y el trabajo multidisciplinar, esenciales siempre en los programas poblacionales de cribado.

BIBLIOGRAFIA

1. Rodríguez Sánchez, A, Huidobro Fernández B, Dulín Íñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Seguimiento del niño con hipotiroidismo congénito. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2014; Volumen 5. Suplemento 2.
2. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC *et al*. Maternal thyroid during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med. 1999; 341:549-555.
3. Léger J, Olivieri A, Donaldson M *et al*. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(2):363-384.
4. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5:17.
5. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014;28(2):175-187.
6. Mayayo Dehesa E, Santisteban Sanz P, Labarta Aizpún JI, Ferrández Longás A. Hipotiroidismo Congénito. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica (4ª ed.). Eds.: M. Pombo y cols. McGraw-Hill/Interamericana. Madrid, 2009. Cap.31:367-385.
7. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A. Hipotiroidismo congénito y neonatal. En: Endocrinología (2ª Ed.) A. Jara (Ed.). Editorial Médica Panamericana, Madrid. Capítulo 19. Págs. 185-199.
8. Rodríguez Sánchez A, Huidobro Fernández B, Rodríguez Arnao MD. Hipotiroidismo congénito y neonatal. Pediatr Integral. 2011; 15:643-653.
9. Rodríguez Sánchez A; Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Moreno Navarro J, Rodríguez

- Arnao MD. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *Anales de Pediatría*. Volume 90, Issue 4, Abril 2019; 250.e1-250.e8.
10. Sanz Fernández M, González Ruiz de León E, Rodríguez Sanchez A, Patología del tiroidea en el niño y adolescente. *Pediatr Integral*. 2015; XIX (7), 476-667.
 11. Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. American Academy of Pediatrics. Rose SR. Section on Endocrinology and Committee on Genetics ATABRPHC Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society: Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006; 117(6): 2290-2303.
 12. Couce ML. Fifty years of neonatal screening for congenital diseases in Spain. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2019 Volume 90, Issue 4: April 2019.p 205-206.
 13. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2000; 136:292-297.
 14. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol*. 2007; 20 (5): 559-578.
 15. Oliveiri A, Stazi Ma, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, De Angelis S, Grandolfo ME, Taruscio D, Cordeddu V *et al*. A population –based study on frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the italian Registry for Congenital Hypotiroidismo (1991-1991). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87 (2); 557-562

ORIGINAL

Recibido: 5 de octubre de 2020
Aceptado: 20 de noviembre de 2020
Publicado: 16 de diciembre de 2020

EVALUACIÓN RÁPIDA DEL IMPACTO DE LA CRISIS SANITARIA GENERADA POR LA EPIDEMIA DE COVID-19 EN LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL EN LA COMUNIDAD DE MADRID: PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES ENDOCRINO-METABÓLICAS Y PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE HIPOACUSIA EN RECIÉN NACIDAS/OS

Laura Reguero Rodríguez del Liébana (1,2), Sara Santos Sanz (1), Mariel Morey Montalvo (3), Amaya Sánchez-Gómez (1), M^a Dolores Lasheras (1), Grupo de expertos de los Programas de Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid (4) y Grupo de trabajo de los Servicios de Maternidad de los hospitales de la Comunidad de Madrid.

(1) Servicio de Prevención de la Enfermedad. Subdirección General de Promoción, Prevención y Educación Sanitaria. Dirección General de Salud Pública. Madrid. España.

(2) Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

(3) Sección de Epidemiología. Unidad Técnica 1 del Área de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública. Madrid. España.

(4) Autores del grupo: Miguel Fernández Ruano, Ana Cambra, Montserrat González-Estecha, Elena Cella de Julián, Ana Morais López, Amaya Belanger Quintana, Consuelo Pedrón Giner, Elvira Cañedo Villarroya, Silvia Chumillas Calzada, M^a Teresa García Silva, Elena Martín Hernández, Pilar Quijada Fraile, Marcello Bellusci, Adelaida Lamas Ferreira, M^a Carmen Luna Paredes, Enrique Salcedo Lobato, M^a Amparo Rodríguez Sánchez, María Sanz, Gracia Aranguiz y Pedro Ruiz Sala.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: El estado de alarma decretado como medida de control de la epidemia COVID-19 supuso una amenaza en el correcto desarrollo de los programas de salud de la Comunidad de Madrid. El objetivo de este trabajo fue evaluar el impacto de la epidemia por COVID-19 y el estado de alarma decretado en los Programas de Cribado Neonatal (PCN) de Enfermedades Endocrino-Metabólicas (EEM) e hipoacusias en la Comunidad de Madrid.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo cualitativo del 1 enero al 31 abril de 2020. Para describir las actividades desarrolladas en las etapas de los PCN se diseñaron cuestionarios semiestructurados. Para conocer las coberturas de cribado se analizaron el Registro de Cribado Neonatal (RECRINE) e información de los Servicios de Maternidad. Se analizaron diferencias utilizando el test de Chi² (p valor=0,05).

Resultados: Las tasas de respuesta a los cuestionarios fueron mayores del 70%. Más del 80% de los hospitales dieron altas precoces entre las 24 y 48 horas de vida del recién nacido. Se diseñaron circuitos alternativos para realizar los PCN en más del 75% de los centros. Se aseguró el cribado de las diecinueve enfermedades del PCN de EEM, el RECRINE y la derivación a las Unidades Clínicas de Referencia (UCR). No se observaron incidencias importantes en confirmación diagnóstica y tratamiento en las UCR que se adaptaron a la reorganización de la asistencia sanitaria. Se observaron coberturas de cribado auditivo y de EEM superiores al 95% en el 88,5% de los hospitales. No se observaron diferencias frente al periodo preepidémico.

Conclusiones: Nuestro estudio demuestra la resiliencia de los profesionales que participan en el desarrollo de los PCN. Es remarkable la importancia de continuar diseñando evaluaciones periódicas para conocer y subsanar el impacto de la epidemia de COVID-19 según los estándares de calidad de atención a la población nacida en 2020 y sus madres.

Palabras clave: COVID-19, Cribado neonatal, Estado de alarma.

ABSTRACT

Evaluation of COVID-19 emergency and state of alarm impact on Neonatal Screening Programs in Madrid: endocrine and metabolic disorders program and hearing program review.

Background: Under the declaration of the state of alarm (SA) in efforts to control COVID-19, normal development of health programs was threatened. The aim of the study was the evaluation of COVID 19 emergency and SA approval impact on neonatal Endocrine and Metabolic Disorders Program (EMDP) and Neonatal Hearing Program (HP) in Madrid.

Methods: Qualitative and quantitative descriptive study was conducted. Semistructured interview was designed and developed to picture newborn screening activities taking place from January 1st to 31st of April 2020. To describe the undergo rates of newborn screening, neonatal screening information system (RECRINE) and maternity and prenatal care units were studied. Differences were analyzed using Chi² test (p value = 0.05).

Results: More than 70% interviews were reported. Early hospital discharges, between 24 and 48h, were made in more than 80% hospitals. Screening programs were adapted in more than 75% health care centers. EMDP 19 diseases, RECRINE and Clinical Reference Units (RCU) referral were conducted. No significant incidences were observed in diagnostic confirmation and treatment in the RCU. RCU were adapted because of the reorganization of health care. 88.5% of the hospitals showed higher than 95% coverage rates on Hearing screening and SEM. No differences were observed compared to the pre-epidemic period.

Conclusions: Our study demonstrates PCN professionals resilience. The importance of designing periodic evaluations to understand and alleviate the COVID-19 impact is remarkable. We need to assure 2020 newborns attention health care quality.

Key Words: COVID-19, Universal newborn screening, State of alarm.

Cita sugerida: Reguero Rodríguez del Liébana L, Santos Sanz S, Morey Montalvo M, Sánchez-Gómez A, Lasheras MD, Grupo de expertos de los Programas de Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid y Grupo de trabajo de los Servicios de Maternidad de los hospitales de la Comunidad de Madrid. Evaluación rápida del impacto de la crisis sanitaria generada por la epidemia de COVID-19 en los programas de cribado neonatal en la Comunidad de Madrid: programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas y programa de detección precoz de hipoacusia en recién nacidas/os. Rev Esp Salud Pública. 2020; 94: 16 de diciembre e202012182.

INTRODUCCIÓN

El Programa de Salud Materno-Infantil de la Comunidad de Madrid integra actividades de prevención primaria y secundaria, así como de promoción de la salud, realizadas desde la Subdirección General (SG) de promoción, prevención y educación sanitaria de la Dirección General (DG) de Salud Pública⁽¹²⁾. Además, incluye actividades de la Cartera de Servicios Estandarizada de Atención Primaria, como la atención a la mujer embarazada y la preparación para el parto y la maternidad⁽³⁾.

En concreto, se desarrollan dos programas de cribado neonatal universal a los que se refiere este artículo: el *Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas* (PCN de EEM) y el *Programa de cribado neonatal de hipoacusias*. Son programas esenciales de Salud Pública, por lo que deben mantenerse incluso en situaciones de emergencia⁽⁴⁾. El objetivo de estos programas es reducir la morbi-mortalidad en la población recién nacida, realizando un diagnóstico precoz y un tratamiento temprano que eviten o minimicen la discapacidad asociada a las diecinueve enfermedades endocrino-metabólicas incluidas en el primer programa y a la hipoacusia en el segundo programa. La población diana de estos programas son todos los recién nacidos y recién nacidas (RN) en el ámbito territorial de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM), así como aquellos que habiendo nacido fuera de ella lo soliciten, independientemente del lugar donde se produjo el parto (maternidades sanitarias, domicilio, etc.) o del tipo de cobertura sanitaria que tengan.

Son dos programas preventivo-asistenciales, que se desarrollan principalmente en atención hospitalaria⁽⁵⁾, en los que intervienen diferentes profesionales y servicios de especialidades médicas, por lo que su correcto funcionamiento depende de una buena coordinación.

La primera etapa de ambos programas se desarrolla íntegramente en el servicio de maternidad de los hospitales y es esencial y definitiva en todo el proceso. En la CAM existen cuarenta y un servicios de maternidad en cuarenta y un hospitales, veinticuatro en hospitales públicos y diecisiete en hospitales privados. En estos servicios se realiza la primera prueba de cribado neonatal. Por un lado, la toma de muestra de sangre de talón entre las 48 y 72 horas del nacimiento para el primer programa (EEM) y, por otro, la primera prueba de cribado auditiva, que consiste en la detección de hipoacusias mediante la realización de la prueba de cribado en ambos oídos (técnica de Potenciales Evocados Auditivos Automatizados de Tronco Cerebral PEATC-A) y la anamnesis sobre antecedentes de riesgo de hipoacusia neonatal tardía. El plazo para realizar esta última es desde las 24 horas hasta el mes de vida, y es recomendable realizarla siempre antes del alta para evitar pérdidas⁽⁶⁾.

Tras la obtención de la muestra de talón, se transporta hasta el laboratorio de cribado neonatal del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, donde se procesa, analiza y obtienen los resultados de la detección de las diecinueve EEM. El Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM) realiza la confirmación diagnóstica. En él se apoyan las nueve Unidades Clínicas de Referencia especializadas en la confirmación del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes⁽⁵⁾.

Tras la realización de la prueba de cribado auditivo, aquellos RN que tengan alterada la prueba de cribado auditivo PEATC o tengan FR de hipoacusia neonatal tardía serán derivados a los servicios de otorrinolaringología que les corresponda para que les realicen confirmación diagnóstica, seguimiento o tratamiento precoz⁽⁵⁾.

El día 11 de marzo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia mundial

de enfermedad por coronavirus (COVID-19). Desde el inicio de la epidemia a la fecha de elaboración de este artículo (30 de septiembre de 2020) se han superado los 32,7 millones de casos notificados en todo el mundo⁽⁷⁾ y se han alcanzado 789.932 en España⁽⁸⁾ y 249.483 en la CAM⁽⁹⁾.

El pico de la epidemia en la CAM se produjo entre finales de marzo y principios de abril de 2020, con un máximo de casos confirmados por PCR notificados diariamente de 3.390 (26 de marzo de 2020) y casi 14.000 pacientes con COVID-19 ingresados en los hospitales de nuestra comunidad⁽¹⁰⁾. Esta elevada carga de enfermedad ha tenido un importante impacto en el sistema de salud, obligando a reestructurar la atención sanitaria. En el contexto de la pandemia de COVID-19 y la crisis sanitaria originada, se estableció el estado de alarma el 14 de marzo de 2020⁽¹¹⁾ en toda España, con el objetivo de reducir la movilidad de la población al mínimo para reducir los contagios, así como suprimir la actividad asistencial que no fuera imprescindible. Esta situación afectó también a la organización de los servicios de maternidad, laboratorios y Unidades Clínicas de Referencia (UCR) implicadas en los programas de cribado neonatal. A raíz de esto, desde el Servicio de Prevención de la Enfermedad y la SG de Promoción, prevención y educación sanitaria, que coordina estos programas, se revisó la evidencia científica sobre los programas de cribado neonatal en situaciones de emergencia y se contactó con los responsables de los programas de cribado neonatal para tratar de conocer las dificultades que se presentaban. Además, el grupo de trabajo de cribados neonatales de la Ponencia de cribado poblacional consensuó y trasladó a los servicios sanitarios las recomendaciones básicas sobre estos cribados que deberían seguir cumpliéndose a pesar de la crisis sanitaria a nivel nacional.

En base a estos antecedentes, nos planteamos el siguiente trabajo para conocer el impacto de

la pandemia de COVID-19 en los Programas de cribado neonatal a través de una descripción de la práctica clínica desarrollada en las diferentes etapas de los programas y conocer las coberturas de cribado alcanzadas durante los primeros meses en los que se decretó el estado de alarma (marzo y abril de 2020).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio descriptivo, cuali-cuantitativo para realizar una evaluación rápida del impacto de la epidemia de COVID-19 en cada una de las etapas de los dos programas de cribado neonatal universal. El periodo de estudio corresponde desde el 1 de enero de 2020 hasta el 31 de abril de 2020.

Se diseñaron y validaron cuatro cuestionarios *ad hoc* semiestructurados para conocer el desarrollo de las actividades de los programas de cribado neonatal (hipoacusias y EEM). Se diseñaron dos cuestionarios *online* (uno por programa) que se desarrollaron con la plataforma Google Formularios y que fueron distribuidos entre los servicios de ORL y de Maternidad, y dos cuestionarios con preguntas abiertas distribuidas por *e-mail* a los responsables del cribado de las UCR y laboratorios (tabla 1).

Para realizar el estudio de las coberturas de cribado neonatal alcanzadas fue necesario integrar diferentes fuentes de información. Se solicitó a los servicios de maternidad el número de RN vivos, fallecidos y extraclínicos agregados mensuales de enero a abril, para obtener el total de RN mensuales y acumulados para el total de periodo. Se les solicitó además el número de pruebas de cribado neonatal auditivas realizadas durante esos mismos meses. Para recoger esta información se diseñó una base de datos en Excel que se envió a cada Servicio de Maternidad. Para conocer el numerador del *Programa de cribado de enfermedades endocrino-metabólicas*, es decir, el número de

Tabla 1
Descripción de los cuestionarios utilizados en el estudio para la recogida de información: objetivos, método y destinatarios.

Descripción del cuestionario	Objetivo y método	¿A quién va dirigido?
Cuestionario 1		
Parte 1: Información específica sobre PCN de EEM	Preguntas abiertas y cerradas para recoger información sobre cambios en el periodo de alta tras el parto y las tareas desarrolladas en la etapa 1 del PCN de EEM en los servicios de maternidad de los hospitales. Diseño en plataforma Google	Responsables Servicio de Maternidad y del PCN EEM
Parte 2: Información específica sobre el PCN de Hipoacusias	Preguntas abiertas y cerradas para recoger información sobre las tareas desarrolladas en la etapa 1, 2 y 3 del Programa de cribado de Hipoacusias en los hospitales. Diseño en plataforma Google	Responsables de los Servicios de Maternidad y Servicios de Otorrinolaringología (PCN de Hipoacusias)
Cuestionario 2		
Información sobre etapa pre analítica y analítica del PCN de EEM desarrollado en el Laboratorio de Cribado Neonatal	Preguntas abiertas sobre el transporte, recepción, procesado y análisis de las muestras de recién nacidos, la obtención de los resultados, comunicación a las familias y derivación de los casos detectados a las Unidades Clínicas de Seguimiento. El cuestionario se envió mediante un documento de Word por e-mail	Responsables técnicos del laboratorio de Cribado Neonatal
Cuestionario 3		
Información sobre fase de confirmación diagnóstica del PCN EEM desarrollada en el Laboratorio de CEDEM	Preguntas abiertas sobre el proceso transporte, recepción y análisis de la muestra, obtención de resultados comunicación y derivación, de los probables casos detectados en el cribado y derivados desde las Unidades Clínicas de Referencia. El cuestionario se envió mediante un documento de Word por e-mail	Responsables técnicos del laboratorio CEDEM
Cuestionario 4		
Información sobre fase de confirmación diagnóstica y tratamiento del PCN EEM desarrollada en las Unidades Clínicas de Referencia (UCR)	Preguntas abiertas sobre el proceso del diagnóstico y el tratamiento precoz de los casos confirmados. El cuestionario se envió mediante un documento de Word por e-mail	Responsables de las UCR
PCN: Programa de Cribado Neonatal; EEM: Enfermedades Endocrino-Metabólicas; UCR: Unidad Clínica de Referencia; CEDEM: Centro de Diagnóstico de Enfermedades Molecular.		

primeras muestras de talón realizadas en cada servicio de maternidad mensual y en el total de periodo de estudio, se utilizó el REGistro de CRibado Neonatal (RECRINE), donde se introduce toda la información de las primeras muestras de talón y del *re-testing* realizadas en la Comunidad de Madrid.

Se analizaron las preguntas para cada programa de cribado neonatal incluidas en el cuestionario 1. Se calcularon las frecuencias de las respuestas cerradas de los cuestionarios. Además, se describieron de forma cualitativa las respuestas a las preguntas abiertas del cuestionario 1, las que resumieron la actividad en los laboratorios y las que reflejaron la atención en las UCR recogidas en los cuestionarios 2, 3 y 4. Se analizaron diferencias en función de la titularidad del centro sanitario mediante el test de Chi² (p valor=0,05).

El cálculo de las coberturas se obtuvo de la división del número agregado de pruebas de cribado y RN mensuales entre enero y abril para cada programa. Se calculó la cobertura mensual y acumulada en el periodo y se observó si hubo variaciones entre los meses anteriores al estado de alarma (enero-febrero) y los primeros meses del estado de alarma evaluados (marzo y abril).

RESULTADOS

Tasa de respuesta. En relación al cuestionario 1, la tasa de respuesta de los servicios de maternidad sobre el PCN de EEM fue del 75,6% (31/41), con el 87,5% entre los hospitales públicos (21/24) y el 58,8% entre los hospitales privados (10/17). La tasa de respuesta sobre el programa de cribado neonatal de hipoacusias fue del 75,6% (31/40), el 91,7% entre los hospitales públicos (22/24) y el 52,9% entre los hospitales privados (9/17). Se observó mayor participación de los hospitales públicos.

La tasa de respuesta del cuestionario 2, 3 y 4, dirigidos al resto de participantes, fue del 100%.

Altas precoces y actividad en los Servicios de Maternidad en relación a los Programas de cribado. En el cuestionario 1 específico para cada programa se obtuvo información relacionada con la realización de altas precoces tras el parto, circuitos alternativos donde se realizaba la primera prueba de cribado, cambios en el protocolo de toma de muestra ante casos sospechosos o confirmados de COVID-19 y cambios en el protocolo en general, así como dificultades encontradas durante el estado de alarma. Se describen los resultados de las frecuencias de respuestas a estas preguntas para cada programa específico en las **tablas 2 y 3**.

En relación a las altas precoces tras el parto, en el 83,9% de los hospitales se dieron altas precoces entre las 24 y 48 horas de vida del bebé. En el 6,5% de los hospitales se dieron altas precoces de menos de 24 horas y en el 9,7% de los hospitales no se necesitaron dar altas precoces.

Entre los cambios en el protocolo específico de toma de muestras de talón, y según el análisis de las preguntas abiertas, los hospitales refirieron que añadieron las medidas de control de la infección de contacto y respiratorio por gotas y realizaban la toma con el Equipo de Protección Individual (EPI) adecuado. Algunos establecieron altas más retardadas cuando la madre tenía infección por SARS-CoV-2 y también separaban y marcaban las tarjetas de toma de muestra de manera que posteriormente el laboratorio podía conocer esta situación. En cuanto a los cambios en el protocolo específico de la prueba de cribado auditivo, también señalaron que añadieron varias medidas: selección del EPI adecuado, limpieza del aparato tras su uso con recién nacidos de madres sospechosas

Tabla 2
Descripción del desarrollo del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas durante el estado de alarma COVID-19 según titularidad de centro sanitario, Comunidad de Madrid (Cuestionario 1 parte I).

Preguntas		H. PÚBLICO (21/24)		H. PRIVADO (10/17)		TOTAL (31/41)		P-valor
		n	%	n	%	n	%	
¿Se aplicaron nuevos criterios sobre cuándo tomar la muestra de talón durante el estado de alarma?	Sí, se recomendó que se tomara siempre antes del alta, independientemente de cuando se produjera	1	4,8	1	10	2	6,5	0,235
	Sí, se recomendó que se tomara entre las 24 horas cumplidas y las 48 horas de vida	3	14,3	4	40	7	22,6	
	No, no se cambiaron los criterios, se realizaba entre las 48 y 72 horas de vida	17	81	5	50	22	71	
En caso de que se hayan producido altas precoces sin realizar la prueba de cribado antes del alta, ¿en qué consistió el circuito alternativo?	Se recomendaba volver al hospital a una consulta específica al día siguiente del alta	15	71,4	7	70	22	71	0,229
	Se le tomaba la muestra de talón en el domicilio por una matrona del servicio de Maternidad	3	14,3	0	0	3	9,7	
	Se le tomaba la muestra de talón en el domicilio por una matrona de su Centro de Salud o Dirección Asistencial de Atención Primaria correspondiente	1	4,8	0	0	1	3,2	
	No se han producido altas precoces o circuito alternativo	1	4,8	3	30	4	12,9	
	No contesta	1	4,8	0	0	1	3,2	
En caso de sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2, se estableció un protocolo específico para la toma de muestra de talón		13	61,9	8	80	21	67,7	0,497

Tabla 3

Descripción del desarrollo del Programa de Cribado Neonatal de hipoacusias en el recién nacido/a durante el estado de alarma COVID-19 según titularidad de centro sanitario, Comunidad de Madrid (Cuestionario 2 Parte II).

Preguntas		H. PÚBLICO (22/24)		H. PRIVADO (9/17)		TOTAL (31/41)		P-valor
		n	%	n	%	n	%	
¿Se aplicaron nuevos criterios sobre cuándo realizar la primera prueba de cribado auditivo durante el estado de alarma?	Si, se recomendó que se realizara siempre antes del alta, independientemente de cuando se produjera	10	45,5	3	33,3	13	41,9	0,888
	Si, se recomendó que no se hicieran antes del alta se pospusieran a una consulta posterior con el especialista (ORL)	2	9,1	1	11,1	3	9,7	
	No, no se cambiaron los criterios. Se realizaría antes del alta preferentemente entre las 24 horas y el primer mes de vida	10	45,5	5	55,6	15	48,4	
En caso de que se hayan producido altas precoces sin realizar la primera prueba de cribado auditivo ¿Qué circuitos alternativos se han establecido?	Se recomendaba volver al hospital a una consulta específica al día siguiente del alta	8	36,4	2	22,2	10	32,3	0,355
	Se recomendaba volver al hospital a una consulta, gestionando la cita desde este servicio de maternidad, más allá de las 48 horas y dentro del mes de vida.	7	31,8	2	22,2	9	29	
	Se recomendaba volver al hospital a una consulta antes del mes de vida, gestionando la cita con el especialista desde el servicio de otorrinolaringología	3	13,6	2	22,2	5	16,1	
	No contesta	4	18,2	3	33,3	7	22,6	
En caso de sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2, se estableció un protocolo específico para realizar la primera prueba de cribado auditivo		10	45,5	8	33,3	18	58,1	0,065

o confirmadas de infección por SARS-CoV-2 o incluso destinaron un equipo específico para ello, dado que las salas de hospitalización se reorganizaron. Algunos hospitales refirieron que implementaron estrategias para realizar la prueba siempre antes del alta, retrasándolas o adelantándolas para agrupar recién nacidos y realizarlas en el mismo momento, y organizándose por plantas para aprovechar EPI y disminuir riesgo de transmisión.

En general, ningún hospital encontró dificultades específicas para realizar las pruebas de cribado. Según se refiere en las observaciones, los veintiséis hospitales (26/31 respuestas) que establecieron circuitos alternativos para recoger la muestra de talón, tanto en una consulta específica que se implementó al día siguiente tras el alta precoz de 24 horas (en veintidós hospitales, quince públicos y siete privados) como con la realización de la toma domiciliaria por parte de la matrona del servicio de maternidad (en tres hospitales públicos), funcionaron correctamente. En el caso del programa de cribado auditivo, ocurrió lo mismo en los veinticuatro hospitales (24/31 respuestas) que retrasaron la realización de la prueba: diez hospitales (ocho públicos y dos privados) programaron la primera prueba de cribado auditivo en una consulta específica al día siguiente del alta de 24 horas, y doce hospitales la programaron más allá de las 48 horas y dentro del mes de vida (nueve hospitales -siete públicos y dos privados- cuya gestión de dicha cita la realizaron los servicios de maternidad, y cinco hospitales -tres públicos y dos privados- cuya gestión de la cita la realizaron desde los servicios de ORL).

No se observaron diferencias entre los resultados de hospitales públicos y privados en las actividades realizadas en los servicios de maternidad en los Programas de Cribado Neonatal.

Resultados referentes a las actividades realizadas en los laboratorios de cribado neonatal y de confirmación diagnóstica. Según los resultados del cuestionario 2, los responsables técnicos del laboratorio de cribado refirieron que no se observaron cambios en la petición de kits de toma de muestra. Se mantuvo la frecuencia del transporte, aunque sí observaron grandes retrasos en el envío de algunas muestras de forma subjetiva. Los circuitos del transporte de muestras sí se modificaron en algunos casos, ya que en algunos hospitales cerraron incluso los paritorios. Respecto al plan de contingencia, no se produjeron cambios en los recursos humanos ni en los análisis de cribado realizados. Se mantuvo el cribado de las diecinueve enfermedades incluidas en el programa. Desde el laboratorio se coordinó la actividad con las unidades de Neonatología y Maternidad de los hospitales para adaptar la toma de muestra a los recursos de cada una de ellas. Se aseguró el registro de la información en el RECRINE. No se observaron retrasos ni incidencias en la derivación de los casos del cribado con resultado positivo a las Unidades Clínicas de Referencia para su confirmación diagnóstica y tratamiento. Sin embargo, sí se observaron incidencias en la comunicación de los resultados a las familias a través de correo postal. Se incrementó el número de llamadas telefónicas a las familias para la comunicación de los resultados normales debido al retraso en el reparto de la correspondencia por parte del servicio de Correos. Además, refirieron que muchos padres fueron reticentes a desplazarse a centros sanitarios para repetir la toma de muestra en caso necesario cuando se les comunicaba un primer resultado alterado, lo cual pudo haber afectado probablemente a los tiempos de derivación y de emisión de resultados finales.

Respecto al laboratorio de confirmación diagnóstica, Centro de Diagnóstico de

Enfermedades Moleculares (CEDEM), el técnico responsable de estos análisis refirió que no se produjeron incidencias ni cambios en la recepción y transporte de las muestras. Desde el 10 de marzo de 2020 hasta el 27 de mayo de 2020 se recibieron once casos detectados desde las Unidades Clínicas de Referencia para la confirmación del diagnóstico. También refirió que se activó un plan de contingencia en el laboratorio en cuanto a la organización de recursos humanos presenciales. Tampoco fue necesaria la priorización de pruebas de confirmación diagnóstica, sino que se atendieron todas las peticiones relacionadas con el cribado que se consideraban urgentes. Otros análisis que no eran urgentes y que no estaban relacionados con el cribado sí que se dejaron en segundo lugar. El registro de la información de los resultados y la comunicación a las Unidades Clínicas de Seguimiento se produjeron con normalidad.

Resultados sobre actividad en las Unidades Clínicas de Referencia. Los responsables de las Unidades Clínicas refirieron que en general no hubo incidencias ni en la derivación ni en la comunicación de los casos detectados ni en el proceso de diagnóstico o tratamiento durante este periodo.

En el caso de UCR de Hiperplasia Suprarrenal Congénita e Hipotiroidismo congénito, todo funcionó con normalidad, excepto una incidencia observada en el proceso de tratamiento de un caso diagnosticado de hipotiroidismo congénito ingresado en un centro privado debido a problemas en su traslado a la UCR.

En el proceso de diagnóstico de la Unidad de Hemoglobinopatías no hubo cambios en cuanto a los pacientes homocigotos, pero sí se retrasaron dos meses las citas de los portadores sanos que no requerían tratamiento, aunque se realizó educación sanitaria.

Respecto a las Unidades de Fibrosis Quísticas no fue necesario hacer ningún diagnóstico urgente. En relación a los falsos positivos y de portadores, se avisó a todas las familias de la sospecha diagnóstica, se les tranquilizó y explicó que su atención no era urgente. A partir del día 2 de junio, se empezaron a citar pacientes con el objetivo de poner al día el retraso del cribado para finales de junio. Siempre hubo al menos una persona al frente del Cribado y de la Unidad para casos urgentes.

Existen dos Unidades funcionales especializadas en fenilcetonuria y otros errores congénitos del metabolismo de aminoácidos, ácidos grasos y ácidos orgánicos, la Unidad Funcional Norte (con dos UCR: Hospital La Paz y Hospital Ramón y Cajal) y la Unidad Funcional Sur (con dos UCR: Hospital Niño Jesús y Hospital 12 de octubre).

Durante el estado de alarma, la Unidad Funcional Norte se reorganizó, y la UCR del Hospital La Paz asumió los avisos de cribado positivos correspondientes a la UCR del Hospital Ramón y Cajal al interrumpirse la actividad del Servicio de Pediatría de este hospital. Por su parte, la UCR del Hospital La Paz no refirió ninguna incidencia en cuanto a derivación ni comunicación de resultados por parte del laboratorio de cribado neonatal, y tampoco incidencias en el proceso de diagnóstico ni tratamiento. Se mantuvieron los estándares de calidad de atención de los RN con resultado positivo, garantizando las medidas de seguridad impuestas durante el estado de alarma.

La Unidad Funcional Sur tampoco observó ninguna incidencia. El Hospital 12 de octubre refirió que este servicio se consideró prioritario y urgente, reorganizándose en consulta ambulatoria. Los ingresos necesarios fueron atendidos en el servicio de neonatología del hospital.

Añadió que, si por cualquier motivo se cerrara el servicio de neonatología, estos casos del cribado se seguirían atendiendo. Así, no se alteraron los circuitos ya que, aunque la atención pediátrica se organizó en dos hospitales de Madrid (Hospital Universitario Niño Jesús y Hospital Universitario La Paz), los ingresos por causa del cribado se realizaron en el mismo Hospital 12 de octubre. Por su parte, la UCR ubicada en el Hospital Universitario Niño Jesús trabajó con normalidad. En general, recibe al paciente el primer día hábil tras la recepción de la información por parte del Laboratorio de Cribado. En esta época de pandemia se recibieron dos pacientes, limitando al mínimo la necesidad de acudir por parte del paciente al hospital y comunicándose con la familia por teléfono. Se produjeron con normalidad los ingresos necesarios, si bien uno de los ingresados se contagió por coronavirus y tuvo que reingresar para observación.

Resultados de la cobertura de los programas de cribado neonatal (desde el 1 de enero de 2020 hasta el 30 de abril de 2020). Se recibieron datos sobre los RN en los servicios de maternidad de veintiséis Hospitales (63,4%), dieciséis públicos (66,7%) y diez privados (58,9%). En la **tabla 4** se muestran los resultados de cobertura mensual y para el total de periodo de estos veintitrés, ya que los datos sobre primeras pruebas de cribado neonatal de EEM fueron todos accesibles desde el RECRINE. Se necesitaría conocer los datos individualizados de los recién nacidos para poder interpretar estos resultados. Aun así, se observaron coberturas por encima del 95% en todos los hospitales de los que se consiguieron los datos excepto en tres, y no se observaron cambios de tendencia en los meses estudiados, tanto antes (enero-febrero) como durante el estado de alarma (marzo-abril).

Respecto al Programa de cribado auditivo, se recibieron los datos sobre número de primeras

pruebas de cribado auditivo de veintiún hospitales (87,5%), doce públicos (50%) y nueve privados (52,9%). En la **tabla 5** se muestran los resultados de los hospitales en los que se tenían estos datos disponibles por mes y el acumulado en el total del periodo, donde se muestra que todos, excepto tres hospitales superaron el 95%. Tampoco se observaron cambios en las tendencias en los meses estudiados, tanto antes (enero-febrero) como durante el estado de alarma (marzo-abril).

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en este trabajo cuali-cuantitativo demuestran la capacidad de adaptación y flexibilidad de los servicios de maternidad y de los profesionales sanitarios que trabajan en ellos, ya que consiguen que la actividad se desarrolle con normalidad bajo condiciones extremas. Debido a la epidemia de COVID-19 la organización de estos servicios cambia en la mayoría de los hospitales, ya que estos servicios se reconvierten para atender a pacientes con COVID-19 de otras patologías y en otros casos se transforman en zonas limpias de COVID-19. Incluso, algunos paritorios derivan su asistencia a otros hospitales. Durante el estado de alarma, en la mayoría de los servicios de maternidad se producen altas precoces entre las 24 y 48 horas de vida del bebé. Como consecuencia de las altas precoces, los servicios de maternidad adelantan a las 42 horas la toma de muestra o bien se crean circuitos alternativos para mantener el cribado entre las 48 y 72 horas, con consultas específicas postparto al día siguiente del alta, o bien atención domiciliaria por parte del personal de enfermería de estos servicios hospitalarios.

También se pone de relieve la profesionalidad de los laboratorios implicados y de las UCR. Las limitaciones en el movimiento impuestas por el estado de alarma generan alteraciones en

Tabla 4

Cobertura del Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-metabólicas de la Comunidad de Madrid, mensual y acumulada, entre 1 enero-30 abril 2020 (Información disponible de 26 Hospitales: 16 públicos y 10 privados).

Hospitales	Nº Recién nacidos/as						Nº primeras muestras de talón (RECRINE)						COBERTURA del Programa de cribado neonatal de EEM (%)		
	ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL	ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL	ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL
	ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL	ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL	ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL
HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 OCTUBRE	353	277	300	270	1.200	353	273	261	226	1.113	100	99	87	84	92,8
HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ	499	419	464	496	1.878	472	401	462	476	1.811	95	96	100	96	96,4
HOSPITAL INFANTA SOFIA	161	140	135	139	575	158	133	131	136	558	98	95	97	98	97,0
HOSPITAL DE TORREJÓN DE ARDOZ	160	159	38	88	445	162	156	129	85	532	101	98	339	97	119,6
HOSPITAL UNIVERSITARIO PRINCEPE DE ASTURIAS	137	111	114	110	472	136	109	109	104	458	99	98	96	95	97,0
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN	430	366	474	531	1.801	421	364	460	522	1.767	98	99	97	98	98,1
HOSPITAL INFANTA LEONOR	183	147	114	99	543	180	149	108	96	533	98	101	95	97	98,2
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE	113	95	111	113	432	111	92	106	105	414	98	97	95	93	95,8
HOSPITAL INFANTA CRISTINA	ND	83	87	95	265	120	87	86	89	382	-	105	99	94	112,2
HOSPITAL INFANTA ELENA	91	83	86	64	324	90	79	84	65	318	99	95	98	102	98,1
HOSPITAL DEL TAJO	52	45	42	47	186	49	44	38	44	175	94	98	90	94	94,1
HOSPITAL DE MÓSTOLES	69	68	71	61	269	66	66	67	59	258	96	97	94	97	95,9
FUNDACIÓN HOSPITAL ALCORCÓN	108	102	90	86	386	111	99	86	82	378	103	97	96	95	97,9
HOSPITAL DEL ESCORIAL	25	15	14	3	57	23	14	15	3	55	92	93	107	100	96,5
HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS	152	149	128	137	566	145	150	121	136	552	95	101	95	99	97,5
FUNDACION JIMENEZ DIAZ	179	155	141	88	563	171	149	141	86	547	96	96	100	98	97,2

ND: No se dispone del dato.

Tabla 4 (continuación) Cobertura del Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-metabólicas de la Comunidad de Madrid, mensual y acumulada, entre 1 enero-30 abril 2020 (Información disponible de 26 Hospitales: 16 públicos y 10 privados).																	
Hospitales		Nº Recién nacidos/as						Nº primeras muestras de talón (RECRINE)						COBERTURA del Programa de cribado neonatal de EEM (%)			
		ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL	ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL	ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL	
HOSPITALES PRIVADOS	HOSPITAL SAN RAFAEL	44	46	56	38	184	44	44	45	51	38	178	100	98	91	100	96,7
	SANATORIO NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO	71	72	82	73	298	72	72	73	82	71	298	101	101	100	97	100,0
	CLINICA LA MILAGROSA	40	37	35	21	133	38	38	35	35	21	129	95	95	100	100	97,0
	CLINICA SANTA ELENA	45	35	49	32	161	9	27	49	31	116	20	77	100	97	72,0	
	HOSPITAL RUBER INTERNACIONAL	59	52	76	60	247	61	51	75	61	248	103	98	99	102	100,4	
	HOSPITAL MADRID NUEVO BELÉN	131	108	139	190	568	166	166	113	137	189	605	127	105	99	99	106,5
	HOSPITAL LA MORALEJA	96	98	128	151	473	96	97	133	151	477	100	99	104	100	100,8	
	HOSPITAL UNIVERSITARIO HM PUERA DEL SUR	112	91	71	ND	274	110	91	69	ND	270	98	100	97	ND	98,5	
	HOSPITAL QUIRÓN SAN JOSE	166	142	239	328	875	163	140	233	321	857	98	99	97	98	97,9	
	HOSPITAL SAN FRANCISCO DE ASIS	47	43	47	46	183	47	43	47	45	182	100	100	100	98	99,5	
ND: No se dispone del dato.																	

Tabla 5

Cobertura del cribado neonatal de hipoacusias en el recién nacido/a, mensual y acumulada, entre 1 enero-30 abril 2020 (Información disponible de 21 Hospitales: 12 públicos y 9 privados).

Hospitales	Nº Recién nacidos/as								Nº primeras pruebas de cribado auditivo								COBERTURA del Cribado Neonatal de Hipoacusia (%)			
	ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL	ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL	ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL	ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL
HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 OCTUBRE	353	277	300	270	1.200	370	294	347	318	1.329	105	106	116	118	111					
HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ	499	419	464	496	1.878	481	415	482	481	1.859	96	99	104	97	99					
HOSPITAL UNIVERSITARIO PRINCIPE DE ASTURIAS	137	111	114	110	472	119	106	129	117	471	87	95	113	106	100					
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN	430	366	474	531	1.801	424	365	469	535	1.793	99	100	99	101	100					
HOSPITAL INFANTA LEONOR	183	147	114	99	543	183	148	115	99	545	100	101	101	100	100					
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE	113	95	111	113	432	120	100	106	115	441	106	105	95	102	102					
HOSPITAL INFANTA CRISTINA	ND	83	87	95	265	ND	83	87	95	265	ND	100	100	100	100					
HOSPITAL DEL TAJO	52	45	42	47	186	49	45	41	46	181	94	100	98	98	97					
HOSPITAL DE MÓSTOLES	69	68	71	61	269	69	69	73	ND	211	100	101	103	ND	101					
FUNDACIÓN HOSPITAL ALCORCÓN	108	102	90	86	386	108	102	91	92	393	100	100	101	107	102					
HOSPITAL DEL ESCORIAL	25	15	14	3	57	24	15	14	3	56	96	100	100	100	98					
HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS	152	149	128	137	566	150	148	128	137	563	99	99	100	100	99					
FUNDACION JIMENEZ DIAZ	179	155	141	88	563	183	159	173	88	603	102	103	123	100	107					
ND: No se dispone del dato.																				

Tabla 5 (continuación) Cobertura del cribado neonatal de hipoacusias en el recién nacido/a, mensual y acumulada, entre 1 enero-30 abril 2020 (Información disponible de 21 Hospitales: 12 públicos y 9 privados).																
	Hospitales	Nº Recién nacidos/as						Nº primeras pruebas de cribado auditivo						COBERTURA del Cribado Neonatal de Hipoacusia (%)		
		ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL	ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL	ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL
		ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL	ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL	ENE	FEB	MAR	ABR	TOTAL
HOSPITALES PRIVADOS	HOSPITAL SAN RAFAEL	44	46	56	38	184	44	46	56	38	184	100	100	100	100	100
	SANATORIO NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO	71	72	82	73	298	71	72	82	73	298	100	100	100	100	100
	CLINICA LA MILAGROSA	40	37	35	21	133	50	44	40	28	162	125	119	114	133	122
	CLINICA SANTA ELENA	45	35	49	32	161	45	35	49	32	161	100	100	100	100	100
	HOSPITAL MADRID NUEVO BELÉN	131	108	139	190	568	133	101	138	188	560	102	94	99	99	99
	HOSPITAL LA MORALEJA	96	98	128	151	473	112	116	129	160	517	117	118	101	106	109
	HOSPITAL UNIVERSITARIO HM PUERA DEL SUR	112	91	71	ND	274	114	95	77	ND	286	102	104	108	ND	104
	HOSPITAL QUIRÓN SAN JOSE	166	142	239	328	875	166	142	234	340	882	100	100	98	104	101
	HOSPITAL SAN FRANCISCO DE ASIS	47	43	47	46	183	40	49	39	ND	128	85	114	83	ND	93
	ND: No se dispone del dato.															

relación al posible retraso de muestras que se observa de forma subjetiva, la reorganización de los recursos humanos que trabajaban para estos programas y en la comunicación a las familias a través de las cartas, o incluso la demora en las segundas muestras de sangre de talón recogidas debidas al miedo de los pacientes a acudir a los centros sanitarios. La reorganización asistencial en la atención urgente en el embarazo o la atención urgente pediátrica centralizada en algunos hospitales de la Comunidad de Madrid durante el estado de alarma también supone cambios en la organización de algunas Unidades Clínicas de Referencia. En general, todas funcionan con normalidad y se mantiene el carácter urgente de las actividades de cribado en estas unidades.

No se puede valorar el número de muestras no válidas en la primera muestra de talón, que podría ser un *proxy* sobre la calidad, en tiempo y forma, de la toma de muestra en este periodo. Esto es debido a que no se tuvo acceso a la información registrada en el RECRINE que se tendrá en un año *a posteriori*, cuando podremos comprobar este dato de forma objetiva.

El análisis de las coberturas realizadas en este cribado tiene varias limitaciones que quedamos dejar de manifiesto, por lo que no es posible realizar conclusiones definitivas, sino que se trata de una vista preliminar en la que se observa que no hay un descenso en las coberturas alcanzadas, sino que por el contrario las coberturas se mantienen altas. La principal limitación del cálculo de la cobertura del programa de cribado neonatal de EEM de este modo es que la información sobre el número de RN en los servicios de maternidad es agregada y referida por los profesionales. No se puede identificar ni comprobar que los recién nacidos que están registrados en la aplicación RECRINE con una primera toma de muestra por hospital sean los que realmente nacieron en cada servicio de maternidad. En algunos hospitales se

reciben recién nacidos a los que se les toma la muestra y que provienen de otros hospitales. Esta misma limitación afecta al cálculo de coberturas de cribado auditivo. Además, en algunas ocasiones las pruebas de cribado auditivo se retrasaron y se cuentan como realizadas en el siguiente mes al nacimiento. En algunos hospitales se realizan pruebas de cribado auditivo a RN que nacieron en otros hospitales, por lo que los datos muestran coberturas mayores del 100%. Esto pone de manifiesto la necesidad de un registro individualizado de recién nacidos en la Comunidad de Madrid que nos ayude a calcular coberturas de cribado neonatal ajustadas. De todas formas, su análisis se podrá ajustar *a posteriori* utilizando los métodos de cálculo que se utilizan anualmente para conocer los indicadores de los programas y su comparación con periodos previos⁽¹²⁾. En general, la percepción subjetiva de los responsables de las maternidades sobre la cobertura del *Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas* es que se realizó la prueba del talón a todos los recién nacidos/as. En cuanto a la prueba de cribado auditivo, la percepción de los responsables de este programa es similar, si bien en los casos en los que la prueba no se realizó al alta y se retrasó, se llaman de forma activa para realizársela, cumpliéndose los plazos establecidos.

Como recomendaciones y sugerencias recogidas en las observaciones de los cuestionarios nos parece importante destacar que se ve necesario el diseño de un protocolo de altas precoces en los servicios de maternidad de los hospitales que contemple las actuaciones sanitarias necesarias en la madre y el recién nacido/a, así como la estrategia para implementarlas. Se detecta la necesidad de realizar actividades de promoción de la salud sobre la importancia de los programas de cribado neonatal, dirigidas a la población general, que reduzcan las retenciones y aumenten la rapidez de realizar las segundas muestras de talón, reforzando las que ya están en marcha^(2,13).

Aunque los laboratorios funcionan con normalidad, sería recomendable revisar sus planes de contingencia, tanto en relación a la organización del personal para disminuir las posibilidades de transmisión dentro del laboratorio y asegurar cubrir las bajas en caso necesario como en cuanto a la revisión de la actividad analítica, así como estimar posibles cambios de parámetros de ciertos análisis para paliar los efectos de las altas precoces y la priorización de pruebas en caso necesario. Todo esto ayudaría a poder establecer recomendaciones en el caso de que se plantease de nuevo una situación de emergencia

Es imprescindible el desarrollo de un sistema de información que permita conocer el número de recién nacidos/as (RN) en los hospitales de la Comunidad de Madrid, incluyendo un identificador único para cada RN. Además, este identificador único se debería poder cruzar con otros registros sanitarios y, concretamente en el tema que nos ocupa, con los registros de los datos sobre cribado neonatal. También es importante mejorar el registro de la información sobre las pruebas de cribado de hipoacusia, permitiendo así obtener esta información de manera individualizada de todos los hospitales.

Finalmente, nos parece fundamental realizar informes de evaluación anuales de los programas de cribado neonatal y, en concreto, prestar especial atención a los resultados de la población nacida en el año 2020 para observar el posible impacto de la pandemia de COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consejería de sanidad de la Comunidad de Madrid. Cuidados en el embarazo [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/cuidados-embarazo>
2. Consejería de sanidad de la Comunidad de Madrid. Creciendo juntos y saludables [Internet]. [cited 2020 Oct

- 1]. Available from: <http://www.comunidad.madrid/servicios/salud/creciendo-juntos-saludables>
3. Gerencia de Asistencia de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid. Cartera de Servicios Estandarizados de Atención Primaria de Madrid. Actualización 2018 [Internet]. Available from: <https://saluda.salud.madrid.org/atencionprimaria/Cartera de Servicios/Cartera de Servicios Estandarizados AP. Actualización 2018.pdf>
4. American Academy of Pediatrics. Newborn Screening During Emergencies [Internet]. [cited 2020 Jun 11]. Available from: <https://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/Children-and-Disasters/Pages/Newborn-Screening-during-Emergencies.aspx>
5. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Cribado neonatal. Comunidad de Madrid [Internet]. [cited 2020 Jun 11]. Available from: <http://www.comunidad.madrid/servicios/salud/cribado-neonatal>
6. Arranz M, Marqués F, Robledo F, Martín P, Cucarella M. Plan de Detección Precoz de Hipoacusia en Recién Nacidos en la Comunidad de Madrid 2006-2007. 2007; Available from: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM009087.pdf>
7. World Health Organization. Weekly epidemiological update. Coronavirus disease 2019. 28 septiembre 2020 [Internet]. [cited 2020 Sep 30]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
8. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Actualización no 220. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 02.10.2020 [Internet]. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/situacionActual.htm>
9. Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Informe de situación 2 de octubre 2020 [Internet]. Available from: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/2019-nuevo-coronavirus>

10. Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Informe diario de situación [Internet]. [cited 2020 Sep 30]. Available from: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/2019-nuevo-coronavirus>

11. Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. [Internet]. Spain; 2020 p. 11. Available from: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2020/03/14/463>

12. Servicio de prevención de la enfermedad. Subdirección General de Promoción P y Educación S. Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la Comunidad de Madrid. Resultados de los indicadores de calidad de la población recién nacida en 2018 [Internet]. Available from: http://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/indicadores_calidad_cribado_neonatal_eem_2018_cmadrid_final.pdf

13. Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Información sobre actividades de prevención en el bebé [Internet]. Available from: http://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/informacion_sobre_preven-cion_en_el_bebe_12.05.2020_spe.pdf

CRIBADO NEONATAL

ANÁLISIS DE DATOS

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 22 de septiembre de 2020

Aceptado: 11 de noviembre de 2020

Publicado: 23 de febrero de 2021

INICIO, EVOLUCIÓN Y SITUACIÓN ACTUAL DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL EN ESPAÑA

José Luis Marín Soria (1)^(*), José Manuel González de Aledo Castillo (1)^(*), Ana Argudo Ramírez (1)^(*), Rosa M^a López Galera (1)^(*), Sonia Pajares García (1)^(*), Antonia Ribes Rubió (1), Judith García Villoria (1)^(*), Raquel Yahyaoui Macías (2)^(*), Ana Isabel Álvarez Ríos (3)^(*), Enrique Melguizo Madrid (3), Yolanda González Irazabal (4)^(*), Guillermo Hernández de Abajo (4), Belén Prieto García (5)^(*), Leire Cardo González (5), Eduardo Martínez Morillo (5), Juan Robles Bauza (6)^(*), Josep Miquel Bauçà Rosselló (6)^(*), Gerardo Pérez Esteban (6)^(*), Felicitas Díaz-Flores Estevez (7), Eva Pérez Mangas (8)^(*), Verónica Cañadas Garzó (9), Ana Cristina Muñoz Boyero (9)^(*), Pedro A. Redondo Cardaña (9), M^a Josefa Bueno Llerena (10)^(*), Javier Sánchez Alarcón (10), Daisy Castiñeiras Ramos (11)^(*), José Ángel Cocho de Juan (11)^(*), Cristóbal Colón Mejeras (11)^(*), Paula Blanco Soto (12), Ana Cambra Conejero (12), Miguel L. Fernández Ruano (12), Alicia Ortiz Temprado (12), José M^a Egea Mellado (13)^(*), Inmaculada González Gallego (13)^(*), M^a Jesús Juan Fita (13), Mercedes Espada Saenz-Torre (14), Dolores Rausell Felix (15)^(*), Jose Vicente Marcos Tomás (15), Sandra Ruiz Aja (15), Carmen Delgado Pecellín (3)^(**) y M^a Dolores Bóveda Fontán (11)^(**)

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

(2) Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Regional Universitario de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA. Málaga. España.

(3) Unidad de Metabolopatías del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

(4) Sección de Metabolopatías. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miquel Servet. Zaragoza. España.

(5) Área de cribado prenatal de cromosomopatías y Cribado neonatal de Metabolopatías del Principado de Asturias. Servicio de Bioquímica.

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

(6) Laboratorio de Cribado Neonatal y Errores Congénitos del Metabolismo. Servicio Análisis Clínicos. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. España.

(7) Centro de Cribado de las Metabolopatías Congénitas del Recién Nacido de Canarias. Universidad de La Laguna. Tenerife. España.

(8) Laboratorio de Cribado Neonatal. Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla la Mancha. Talavera de la Reina. Toledo. España.

(9) Laboratorio de Cribado Neonatal del Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León. Servicio de Promoción de la Salud y Salud Laboral. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Valladolid. España.

(10) Centro Regional de Cribado Neonatal. Hospital Perpetuo Socorro. Badajoz. España.

(11) Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Clínic Universitario. Santiago de Compostela. España.

(12) Laboratorio de Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

(13) Unidad de Metabolopatías. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

(14) Laboratorio Cribado Neonatal. Área Química Clínica-Metabolopatías. Laboratorio de Salud Pública de Bizkaia. Derio (Bilbao). España.

(15) Laboratorio de Metabolopatías y Cribado Neonatal. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

(*) Grupo de Trabajo de Cribado Neonatal de la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM).

(**) Coordinadoras del Grupo.

RESUMEN

Los Programas de Cribado Neonatal (PCN) nacieron en España en Granada en el año 1968. Posteriormente, y hasta los años 80, se fueron desarrollando en torno al llamado "Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad" con una cobertura cercana al 30% de los recién nacidos españoles. A partir de 1982, con el inicio de la gestión de la sanidad a las comunidades autónomas (CCAA), los PCN se expandieron y se comenzaron a sentar las bases para que éstos se convirtieran en una actividad organizada y multidisciplinar, integrados y coordinados desde el Sistema de Salud. A pesar de dicha expansión no es hasta el inicio de la década de los 90 cuando se consigue una cobertura próxima al 100% de los RN en España.

Los PCN fueron creciendo de forma muy asimétrica en las diferentes CCAA y en los años 2005 y 2006 las Sociedades Científicas SEQC (Sociedad Española de Química Clínica) y AECNE (Asociación Española de Cribado Neonatal), con la coordinación del Área de Promoción de la Salud de la Dirección General de Salud Pública, recopilaron la información y elaboraron un informe, sobre los PCN en España para el Consejo Interterritorial del sistema Nacional de Salud (CISNS). En julio de 2013 este Consejo aprobó las siete enfermedades que debían formar parte del panel de detección de los PCN territoriales, primer paso hacia la armonización de estos programas. Actualmente, los PCN incluyen entre 8 y 29 enfermedades por lo que es necesario seguir trabajando para conseguir una mayor uniformidad.

Palabras clave: Cribado neonatal en España, Panel detección, Prevalencia, Programa de Cribado Neonatal, Comunidades autónomas, Discapacidad intelectual, Salud Pública.

ABSTRACT

Beginnings, evolution and current situation of the Newborn Screening Programs in Spain

Newborn Screening Programs (NSP) in Spain were born in the city of Granada in 1968. Till the 1980s, they were developed around the so-called "National Plan for Preventing Subnormality", covering up to 30% of the Spanish newborns. From 1982, when the health system management was transferred to the different autonomous regions, the NSP began to expand, and the bases to transform them into an organized and multidisciplinary activity, integrated and coordinated from the National Health System were settled. Despite this expansion, it is not until the 1990s when their coverage reaches almost 100% newborns in Spain.

NSP grew up asymmetrically across the different autonomous regions. In 2005 and 2006 the scientific societies SEQC (Spanish Society of Clinical Chemistry) and AECNE (Spanish Society of Newborn Screening), coordinated by the Health Promotion Area of the General Directorate of Public Health, gathered together the necessary information to elaborate a report on the NSP in Spain addressed to the Interterritorial Council of the National Health System. In July 2013, that Council approved the seven diseases that should be part of each region newborn screening panel, being the first step towards the NSP harmonization in Spain. Currently, the NSP include between 8 and 29 diseases in their panels, thus more still more efforts are needed in order to achieve a higher uniformity.

Key words: Newborn screening in Spain, Detection panel, Prevalence, Newborn Screening Program, Autonomous communities, Intellectual disability, Public Health.

Cita sugerida: JL Marín Soria JL, González de Aledo Castillo JM, Argudo Ramírez A, López Galera RM, Pajares García S, Ribes Rubió A, García Villoria J, Yahyaoui Macías R, Álvarez Ríos AI, Melguizo Madrid E, González Irazabal Y, Hernández de Abajo G, Prieto García B, Cardo González L, Martínez Morillo E, Robles Bauza J, Bauçà Rosselló JM, Pérez Esteban G, Díaz-Flores Estevez F, Pérez Mangas E, Cañadas Garzó V, Muñoz Boyero A, Redondo Cardaña PA, Bueno Llerena MJ, Sánchez Alarcón J, Castiñeiras Ramos D, Cocho de Juan JA, Colón Mejeras C, Blanco Soto P, Cambra Conejero A, Fernández Ruano ML, Ortiz Temprado A, Egea Mellado JM, González Gallego I, Juan Fita MJ, Espada Saenz-Torre M, Rausell Felix D, Marcos Tomás JV, Ruiz Aja S, Delgado Pecellín C, Bóveda Fontán MD. Inicio, evolución y situación actual de los Programas de Cribado Neonatal en España. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 23 de febrero e202102041.

Correspondencia:

Jose Luis Marín Soria
Programa de Cribado Neonatal de Cataluña
c/ Mejía Lequerica, s/n
Edificio Helios III
08028 Barcelona, España
jlmartin@clinic.cat

LOS PRIMEROS AÑOS

Los Programas de Cribado Neonatal (PCN) nacen en España por iniciativa del profesor Federico Mayor Zaragoza en la ciudad de Granada en el año 1968. El Prof. Zaragoza realizó una estancia en Oxford con el Prof. Hans Krebs y allí coincidió con el Dr. Louis I. Woolf, quien le hizo partícipe del *Programa de Tría Urinaria de Metabolopatías* que había iniciado en 1965 y que incluía la detección de fenilcetonuria (PKU), tirosiluria, histidinemia, galactosemia, glucosuria, cistinuria/homocistinuria y proteinuria en muestras de orina recogidas sobre papel cromatográfico. A su regreso propuso a la Dirección General de Sanidad un *Plan para la investigación y control de las alteraciones congénitas metabólicas y cromosómicas*, cuyo primer laboratorio de análisis, integrado en la Jefatura Provincial de Sanidad de Granada y dirigido por la Dra. Magdalena Ugarte Pérez, comenzó a funcionar en septiembre de aquel mismo año^(1,2,3).

En 1969, y sin conexión directa con el primero, se inicia el PCN en Barcelona. El impulsor del mismo fue el Dr. Juan Sabater Tobella tras realizar una estancia de varios meses en el Centro de Metabolopatías del *Children's Hospital* de Boston, donde conoció a las Dras. Mary Efron, Vivian Shih y al Prof. Charles Scriver, responsables del programa de detección precoz del estado de Quebec. Con estas experiencias, el Dr. Sabater presentó un proyecto para la creación de un PCN a la Diputación de Barcelona y a la Fundación Juan March logrando el apoyo institucional y económico para arrancar el Programa de Cribado neonatal para la detección precoz de la fenilcetonuria^(1,3).

Tras ese inicio se sucederían la puesta en marcha de otros Programas territoriales, gestionados por las antiguas Delegaciones Provinciales de Sanidad y liderados por otros muchos profesionales del laboratorio y la pediatría en toda España^(4,5) (tabla 1 y figura 1). Estos Programas

se fueron desarrollando en torno al *Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad* (1978), que posteriormente pasó a denominarse *Plan de Prevención de la Minusvalía*⁽⁶⁾.

Durante estos primeros años de la década de los 70 del siglo pasado, la cobertura del cribado neonatal no alcanzaba al 25% de los recién nacidos (RN) españoles para las primeras enfermedades detectadas (Hiperfenilalaninemia / PKU, fundamentalmente).

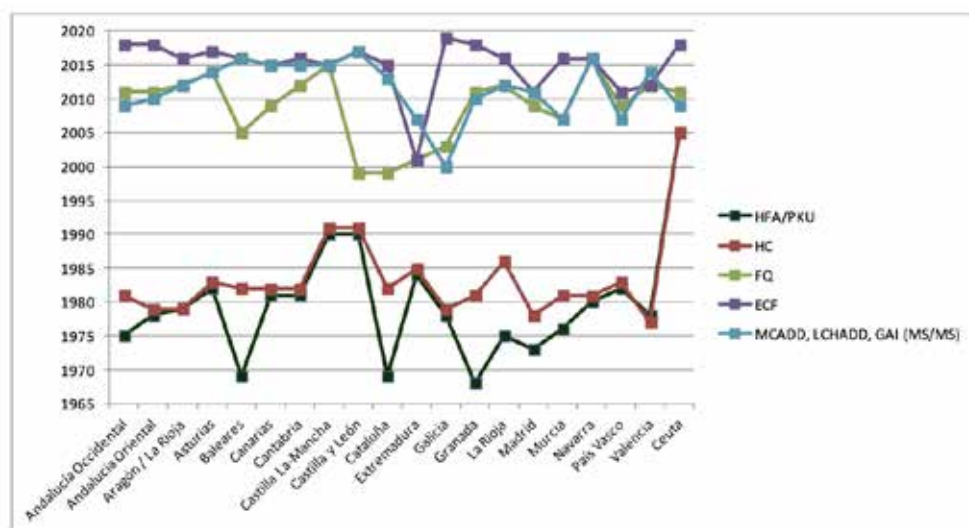
El primer PCN de hipotiroidismo congénito (HC) en el mundo se inició en 1974 en Quebec, Canadá. En España su inicio está ligado, fundamentalmente, al trabajo desarrollado en este ámbito por la Dra. Gabriela Morreale⁽⁷⁾ y que en 1976, junto a las Dras. María Jesús Obregón y Ana Aranda, solicitaron y obtuvieron una beca de la Fundación Juan March para iniciar en Madrid un programa piloto para la detección precoz del HC en neonatos midiendo la hormona TSH en sangre en papel por un método adaptado de radioinmunoanálisis (RIA)^(8,9,10). Paralelamente, en 1975, el grupo del Dr. Salvador Perán envió a Concepción Rodríguez de Vera, doctoranda del Departamento de Fisiología y Bioquímica de la Facultad de Medicina de Málaga, a realizar una estancia con la Dra. Ruth Illig en Zurich, con el objetivo de que trabajara en la adaptación de una técnica de RIA para la medición de TSH en sangre en papel⁽¹¹⁾. Quizás podríamos datar en el año 1978, tanto en Madrid como en Málaga, con la incorporación de la Dra. M^a José Garriga, el inicio y desarrollo continuado, de este cribado en España^(7,12).

En 1982 ya eran 12 los centros donde se realizaba el diagnóstico precoz de la PKU y del HC, aunque el territorio que abarcaba cada centro de cribado no se correspondía con el delimitado por cada una de las actuales comunidades autónomas (CCAA)⁽⁶⁾. Diez años más tarde, en 1992, ya había centros de cribado neonatal en

Tabla 1
Inicio de los Programas de Cribado Neonatal en España
y los profesionales que los pusieron en marcha.

- 1968 Granada: Federico Mayor Zaragoza y Magdalena Ugarte Pérez.
- 1969 Barcelona: Juan Sabater Tobella y Antonio Maya Victoria.
- 1973 Madrid: Federico Mayor Zaragoza, Magdalena Ugarte Pérez y M^a José García Muñoz.
- 1975 Murcia: J.A. Lozano Teruel y Asunción Fernández Sánchez.
- 1975 Andalucía (Sevilla): Manuel Pérez Pérez y Concepción Marchante.
- 1978 Santiago de Compostela: J. Peña Guitián, Jose M^a Fraga Bermúdez y J.R. Alonso Fernández.
- 1978 Valencia: Antonio Jordá Valls, Maria Luisa Cabello y Ana María García.
- 1978 Málaga: M^a. José Garriga, Salvador Perán y Fermín Gil.
- 1979 Aragón (Zaragoza): Manuel Tamarillas, M^a Gertrudis Juste Rullo.
- 1979 La Rioja: Información no disponible.
- 1980 Navarra: Carlos Rodríguez Ortigosa y Pedro de Pablo.
- 1981 Canarias: Eduardo Domenech, Flora Barroso.
- 1981 Cantabria: José Miguel Ortiz Melón, Manuel González Carreró y Ana Eguiraun.
- 1982 Baleares: Joaquín Bellón, Antonia Barceló Benasar y Magdalena Vila Vidal.
- 1982 País Vasco: Pablo Sanjurjo, Iñaki Eguileor, Itziar Marzana.
- 1982 Asturias: Isabel González Flores y Carmen Fernández Iglesia.
- 1984 Extremadura: Jesús Remón y Javier Sánchez.
- 1989 Castilla La Mancha: M^a Luisa Barroso.
- 1990 Castilla y León: Alfredo Blanco, Juan Tellería, Isabel Fernández.

Figura 1
Año de inicio del cribado de las distintas enfermedades
en los Programas de Cribado Neonatal en España.



todas las CCAA y la cobertura se aproximaba mucho al 100% de los RN en España⁽¹³⁾. Al mismo tiempo que se expandían los centros, si bien los Programas se desarrollaron de forma asimétrica ya se habían establecido algunos objetivos importantes: la cobertura debía ser para el 100% de los RN; se debía asegurar el tratamiento precoz de todos los casos positivos y el seguimiento de los mismos⁽¹⁴⁾.

Con el inicio de la gestión de la sanidad a las diferentes CCAA a partir de 1982, todo cambió y se comenzaron a sentar las bases para que los programas poblacionales de cribado neonatal se convirtieran en una actividad organizada y multidisciplinar, integrados y coordinados desde el Sistema de Salud^(15,16). Mientras eso sucedía los profesionales de los laboratorios de cribado neonatal, organizados en la Comisión de Errores Metabólicos de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), establecieron interlocución y colaboración con el Real Patronato sobre Discapacidad^(14,17) para armonizar criterios y mejorar la gestión de los programas. A partir de aquí se consolidó la participación en programas externos de calidad, se compartió información sobre las actividades de los distintos programas y sobre los recursos con que se contaban, sobre la toma del espécimen (sangre capilar del talón y/u orina recogidas sobre papel absorbente y dejadas secar antes del envío al laboratorio), transporte del mismo y comunicación de los resultados a las familias⁽¹⁸⁾, entre otros. Sin embargo, las diferencias respecto al número de enfermedades a detectar fue aumentando entre CCAA, siendo máxima a partir de los años 2000 con la incorporación de la espectrometría de masas al ámbito de la detección en el cribado poblacional neonatal⁽¹⁹⁾.

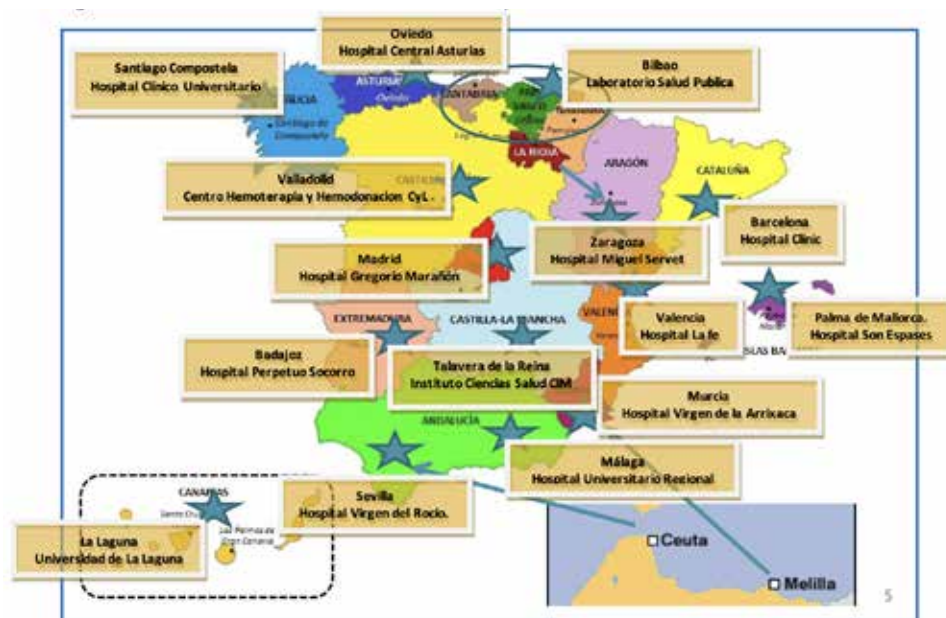
La organización territorial española, desde 1982, quedó formada por 17 CCAA y dos ciudades autónomas y esta organización,

mucho más compleja que en otros países de nuestro entorno, ha tenido una importancia capital en el distinto desarrollo de los diferentes PCN que existen en España. Llegaron a existir 22 laboratorios de cribado⁽⁵⁾ que, afortunadamente, se han ido reduciendo hasta llegar a la estructura actual de 15 laboratorios de Cribado para cubrir a todos los RN en el territorio español (figura 2). Las diferentes dependencias organizativas de estos Programas dentro de cada CCAA (diferentes direcciones generales: de Salud Pública, de Planificación, de Asistencia o de convenios con Universidades) también facilitó el distinto desarrollo entre ellos, dándose la paradoja de que, en ese momento, no había dos programas que tuvieran el mismo nombre. Todas sus denominaciones tenían palabras similares pero ordenadas de formas distintas⁽²⁰⁾.

ACTUACIONES DE LOS PROFESIONALES, DE LAS ASOCIACIONES CIENTÍFICAS Y DE LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES

En el año 2005 la Comisión de Errores Metabólicos Congénitos de la SEQC (ahora de Medicina de Laboratorio (SEQCML) elaboró un cuestionario para recoger información sobre el estado de los distintos programas territoriales con la que preparó una propuesta de informe para el Consejo Interterritorial de Sanidad. El Informe, coordinado por el Área de Promoción de la Salud de la Dirección General de Salud Pública, fue redactado en el primer semestre del año siguiente por los responsables de los distintos programas de las CCAA en el seno de la recientemente creada Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) y tuvo como objetivos analizar la situación de los Programas de Cribado y proponer mejoras para los mismos⁽²⁰⁾. La foto que nos ofreció este documento de la realidad de los PCN en España en ese momento fue muy valiosa y relataba con precisión las diferencias entre ellos:

Figura 2
Laboratorios de Cribado Neonatal en España en 2020.



• Todos los programas realizaban el cribado neonatal de Hipotiroidismo Congénito (HC) e Hiperfenilalaninemias (HFA). La cobertura global para estas enfermedades en España alcanza el 99,7%.

• 4 CCAA hacían cribado de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC). Cobertura del 24,11%.

• 5 CCAA hacían cribado de Fibrosis Quística (FQ). Cobertura del 30,17%.

• 3 CCAA hacían cribado de Anemia Falciforme y otras Hemoglobinopatías. Cobertura del 21,67%.

• 4 CCAA hacían cribado neonatal de “otras aminoacidopatías”. Cobertura del 13,8% y

3 CCAA recogían muestra de orina sobre papel para estudio de AA.

• 1 CCAA hacía el cribado de Galactosemia (Gal) y Déficit de Biotinidasa.

• 1 CCAA (Galicia; 2003) utilizaba la tecnología de espectrometría de masas en tándem (MS/MS), para cribado neonatal de trastornos de aminoácidos, trastorno de ácidos orgánicos, trastornos de la oxidación de ácidos grasos. Cobertura del 4,44% de los recién nacidos en España.

Además, nueve CCAA comunicaron que, durante el año siguiente, tenían previsto ampliar el Programa con la inclusión de alguna enfermedad más, mientras que siete de ellas no habían previsto nada y aunque en el grupo de propuestas realizadas estaba la de homogenizar

los Programas, en los años siguientes las diferencias entre ellos crecería más todavía.

En el año 2010 un grupo de profesionales del ámbito del laboratorio y la pediatría, con amplia experiencia en la detección y el diagnóstico de las enfermedades incluidas en los PCN, con el auspicio de la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM), Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo (SEEIM-AEP), la SEQC y el apoyo de la Federación Española de Asociaciones de padres de niños afectados de PKU y otros trastornos metabólicos (OTM), realizaron una revisión de la evidencia científica publicada y la experiencia que había en los PCN a nivel mundial. Este grupo tenía el convencimiento de que los PCN debían estar basados en el conocimiento actualizado y por ello consideraban recomendable incluir aquellas enfermedades en las que se hubiera demostrado el beneficio de la detección precoz para el RN, su familia y la sociedad en la que vivía. Además, debían sustentarse en los principios éticos y garantizar el acceso equitativo y universal de todos los RN, la participación informada de los padres, la protección de la confidencialidad y el acceso al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de todos los niños afectados por las patologías cribadas⁽²¹⁾. En dicho documento defendieron la inclusión de 24 enfermedades que, tras la revisión, y en su experiencia cumplían con los requisitos de inclusión.

ACTUACIONES DE ORGANISMOS EUROPEOS

La Comisión de las Comunidades Europeas en su Comunicación al Parlamento, al Consejo, al Comité de las Regiones y al Comité Económico y Social Europeos sobre *Las enfermedades raras: un reto para Europa*, fechada el 11 de noviembre de 2008⁽²²⁾, hizo referencia al cribado neonatal del modo siguiente: “El cribado neonatal de la

fenilcetonuria y del hipotiroidismo congénito es habitual en Europa y resulta muy eficaz para prevenir las discapacidades de los niños afectados. El desarrollo tecnológico permite hoy en día hacer numerosos análisis a bajo coste, también automatizados, de muy diversas enfermedades raras, especialmente trastornos metabólicos y afecciones genéticas en general. Se recomienda fomentar la cooperación en este campo para obtener los datos en los que puedan basarse las decisiones de los Estados miembros. La Comisión va a llevar a cabo a nivel de la UE una evaluación de las actuales estrategias de cribado poblacional (incluido el cribado neonatal) para enfermedades raras y nuevas enfermedades potenciales a fin de aportar a los Estados miembros datos (incluidos los aspectos éticos) en los que basar sus decisiones políticas. La comisión considerará prioritario conceder este apoyo”.

ACTUACIONES RECIENTES DEL MINISTERIO DE SANIDAD EN ESTE ÁMBITO

La *Ley de investigación biomédica (14/2007)* define a los PCN como un tipo de “cribado genético: programa de salud pública, dirigido a la identificación en individuos de determinantes genéticos, para los cuales una intervención médica precoz pudiera conducir a la eliminación o reducción de la mortalidad, morbilidad o discapacidades asociadas a tales determinantes”.

¿Son los programas de cribado neonatal cribados genéticos de investigación? ¿Deberían estar incluidos en esta ley? ¿Dificulta este hecho el objetivo de universalidad de los mismos? El Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III, en abril de 2019, realizó un informe “acerca de los requisitos éticos del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud”, informe que

le había sido solicitado por la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. En él, refiriéndose a la solicitud de consentimiento informado (CI) previsto por la ley, dice *“En cualquier caso, debe cuidarse que la toma del CI no desanime a los padres e induzca un rechazo al programa, que hasta ahora han sido anecdóticas, a fin de proteger el principio de beneficencia”*.

En el año 2012 la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad crea un Grupo de trabajo para elaborar un Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal en el que participan todas las CCAA y coordinado por la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología, con los objetivos de:

- Establecer los objetivos de calidad del Programa de Cribado Neonatal
- Definir los datos, indicadores, características, etc. para el desarrollo del Sistema de Información del Programa de cribado neonatal (SICN) y realizar propuestas para la mejora continua del programa.
- Aportar los datos e indicadores al SICN con el objetivo de realizar la evaluación anual del Programa de acuerdo con lo establecido en la *Orden SSI/2065/2014*.

Por primera vez a nivel estatal se establecen una serie de requisitos de calidad que han de cumplir los diferentes programas y unos objetivos de referencia para intentar alcanzarlos^(23,24).

Posteriormente en julio del 2013 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) aprobó las enfermedades que debían formar parte de los PCN territoriales⁽²⁵⁾, acuerdo que fue publicado por el Boletín Oficial

del Estado, el 6 de noviembre de 2014, en la Orden que regula los programas poblacionales de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas, que forman parte de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud (CBSNS), estableciendo como obligatoria la detección precoz de: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo I (AG-I) y anemia falciforme. Y ofreció un plazo de un año a todas las CCAA para que implementarlas en sus programas territoriales. Este fue el primer paso hacia la armonización de los PCN en España, un paso corto para una mayoría de los profesionales sanitarios relacionados con el cribado neonatal y las enfermedades metabólicas hereditarias y también para las asociaciones de pacientes, pero que consolidaba un “suelo” equitativo para todos los RN en nuestro país. La propuesta del Ministerio fue que las CCAA, en el ámbito de sus competencias (*Real decreto 16/2012*) podían desarrollar una cartera complementaria con los mismos requisitos y criterios en cuanto a la evidencia científica, eficacia clínica y coste-efectividad que las enfermedades que formaban parte de la CBSNS y contar con la suficiencia financiera para el mantenimiento de la misma. También consideró aprovechar la experiencia de los programas de las CCAA que incluían la detección precoz de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD), la acidemia isovalérica (IVA) y la homocistinuria (HCY) para considerarlo como un “programa piloto” que sería evaluado dos años más tarde. Recientemente la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS ha publicado un informe sobre la *“Actualización y análisis del estudio piloto: Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, Acidemia isovalérica,*

Homocistinuria” que junto al análisis de coste efectividad servirá como base para la valoración de estas enfermedades en la CBSNS.

En el año 2019, en el seno de la Ponencia de Cribado Poblacional, un grupo de trabajo realizó un *Protocolo para la detección de la deficiencia de biotinidasa*, que recientemente se ha aprobado para su incorporación a la CBSNS. Si se cumplen estas expectativas, el suelo de los PCN podría elevarse durante el próximo año hasta las 10 enfermedades y con ello aumentar la equidad para los RN de España en este ámbito.

SITUACION ACTUAL DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO EN ESPAÑA

En las últimas décadas los distintos PCN de España cedieron los datos de RN analizados, detecciones positivas y diagnósticos confirmados a las sociedades SEQC y, de forma más organizada y estandarizada, a AECNE. Desde el 2016, tras la desaparición de AECNE, los datos han sido enviados desde las Agencias de Salud Pública de las CCAA al Ministerio de Sanidad (MS) con el objetivo de recoger y armonizar toda esa información. Con esos datos el Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS del Ministerio de Sanidad, ha realizado en los años 2016, 2017 y 2018 sendos Informes de Evaluación de los PCN de España que han ido mejorando año tras año⁽²⁶⁾.

La presentación de los datos que en su día fueron solicitados, recogidos, analizados y publicados por AECNE y que en la actualidad solicita, recoge, analiza y publica el Ministerio de Sanidad no nos permiten conocer las enfermedades que forman parte del *panel principal* de cada uno de los PCN, ni aquellas que forman parte del *panel secundario* (formado por las enfermedades detectadas por diagnóstico

diferencial de las primeras). Esto sucede porque en la solicitud de datos anuales no se recoge de forma explícita esta información. Además, los datos de prevalencias acumuladas se publican de forma agregada por enfermedad (el total de casos diagnosticados de cada enfermedad en España), con lo que no se puede disponer de la distribución geográfica por CCAA. Para conocer la prevalencia que presentan las enfermedades de la CBSNS en las distintas CCAA se han de revisar cada unos de los informes publicados (2016-2017 y 2018) y realizar los cálculos.

En los informes realizados por el MS y publicados con los datos de 2017 y 2018, las CCAA declaran la detección de hasta 44 enfermedades distintas, que incluyen las 7 de la CBSNS, las 3 del piloto, más las propias (cartera complementaria) de cada CCAA. La CCAA que más enfermedades declara detectar es Murcia (y Melilla) con 40, seguida de Andalucía (y Ceuta) 35, Galicia 31, Aragón 30, La Rioja 29, Cataluña 24, Castilla la Mancha 23, Madrid y Extremadura 18, País Vasco 11, Castilla y León 9 y Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Navarra y Valencia 8⁽²⁶⁾.

PANELES ACTUALES DE DETECCION EN LOS PCN DE ESPAÑA

Con el objetivo de conocer cuáles son las enfermedades que se buscan proactivamente, se encuentren o no casos de RN afectados por ellas, y que por tanto forman el panel primario de los distintos PCN de España, el grupo de trabajo de Cribado Neonatal de AECOM, realizó una encuesta durante el año 2019. Se envió el mismo formulario, en formato Excel, a profesionales de todos los PCN de España en el que, para cada enfermedad cribada, se pedía: año de inicio del cribado, periodo de recogida de los datos, nº de RN analizados en el periodo e incidencia de la enfermedad. Los datos obtenidos en la misma están representados en la

tabla 2. La CCAA que más enfermedades incorpora en su panel primario de detección es Galicia con 29, le siguen Murcia 28, Andalucía oriental, Andalucía occidental/Ceuta, Aragón/La Rioja, Baleares, Cataluña y Extremadura 26, Castilla la Mancha 21, Madrid 19, País Vasco 12, Cantabria y Navarra 9, Asturias, Canarias, Castilla y León y Valencia 8. Algunas pequeñas diferencias entre el número de enfermedades ofrecido por el Ministerio y los de la encuesta del grupo de AECOM se deben fundamentalmente a la diferenciación entre hiperfenilalaninemia y PKU y a la de las acidemias metilmalonicas que cursan con homocisteína elevada y las que no.

También se conocen las distintas enfermedades que, por diagnóstico diferencial con las primeras, se han detectado y diagnosticado en los diferentes PCN de España. El conocimiento de estas entidades tiene un claro interés científico, ampliando su conocimiento, y asistencial, mejorando su tratamiento. En la **tabla 3** se pueden observar las enfermedades y el número de casos diagnosticados en aquellas CCAA que los proporcionaron.

DISTRIBUCION GEOGRÁFICA Y PREVALENCIA DE LAS ENFERMEDADES DIAGNOSTICADAS EN LOS PCN DE LAS CCAA ESPAÑOLAS

Como se comentó anteriormente la presentación de datos agrupados que hasta ahora hemos conocido con la gestión de los mismos por AECNE y el MS no permite conocer cuál es la distribución de estas enfermedades en el territorio español. En este trabajo, hemos pretendido hacer un retrato, lo más exacto posible, de esa realidad desconocida hasta ahora. Los datos han sido aportados por los distintos PCN salvo en aquellas CCAA que identificamos con (*) cuyos datos no han sido facilitados y han sido obtenidos de los

publicados en diferentes ámbitos de la Red (webs oficiales y de información periodística). En otras CCAA no hemos podido obtener los datos de diagnósticos de algunas enfermedades desde el inicio de su cribado, y esto podría introducir pequeños sesgos en los datos totales de prevalencia global a nivel estatal. En las diferentes gráficas y la tabla del **anexo I** señalamos el periodo de los datos aportados entre paréntesis y podemos observar la distribución geográfica y la prevalencia de las distintas enfermedades que forman el panel primario de las CCAA de España.

De aquellas enfermedades que disponemos de información sobre las prevalencias acumuladas publicadas por AECNE y el MS han sido representadas en las gráficas debidamente identificadas, así como el cálculo de la prevalencia global obtenida con los datos del presente trabajo.

Del estudio de estos datos podemos destacar los siguientes resultados:

- Casos de HFA/PKU: hay en todas las CCAA (de algunas no se ha podido obtener resultados de diagnósticos diferenciados). Llama la atención la gran diferencia de prevalencia que hay entre ambas en Andalucía oriental, Aragón y Canarias, donde la forma leve (HFA) duplica o triplica a la forma grave (PKU).
- HC: también observamos diferencias notables por territorios: Asturias, Baleares, Canarias, Ceuta y País Vasco tienen prevalencias superiores a 1:3.000 RN vivos. Cabe puntualizar que los Programas han de mejorar en la clasificación diagnóstica de los diferentes HC para diferenciar los casos de hipertiropinemias transitorias del resto.
- FQ: en su distribución observamos varios escenarios: Galicia, Navarra y el País Vasco tienen prevalencias acumuladas por encima de 1:8.000,

Tabla 2
Enfermedades incluidas en el Panel Principal de enfermedades de los PCN en España en 2019.

Tabla 2																		
Enfermedades incluidas en el Panel Principal de enfermedades de los PCN en España en 2019.																		
ENFERMEDADES PANEL PRINCIPAL Diciembre 2019	Nº enfer- medades	Andalucía occidental / Sevilla / Ceuta	Andalucía oriental / Málaga	Aragón / La Rioja	Asturias	Baleares	Canarias	Cantabria(*)	Castilla La Mancha	Castilla y León	Cataluña	Extrema- dura	Galicia	Madrid	Murcia / Melilla	Navarra(*)	País Vasco	Valencia(*)
		Enfermedades cribadas																
TRASTORNOS METABOLISMOS DE LOS AMINOACIDOS	Hipotiroidismo congénito (HC)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Fibrosis quística (FQ)	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Enfermedad de células falciformes (ECF)	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Deficiencia de Biotinidasa (BIOT)	4	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	1	1	-
	Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)	5	-	-	1	-	-	-	1	1	1	-	1	-	1	-	-	-
	Deficiencia múltiple de carboxilasas (MCD)	6	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-
	Galactosemia por deficiencia de galactosa-1-P-Uridil-transferasa (GALT)	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
	Galactosemia por deficiencia de galactosaquinasa (GALK)	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
	Cistinuria Infantil	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
	Immunodeficiencia combinada grave (IDCG)	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
	Hiperfibrinogenemia (HFE)	11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	TRASTORNOS METABOLISMOS DE LOS AMINOACIDOS	Fenilcetonuria (PKU)	12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Enfermedad Jarabe de Arce (MSUD)		13	1	1	1	-	1	-	1	-	1	-	1	1	1	1	-	1
Tirosinemia tipo I (TYR I)		14	1	1	1	-	1	-	1	-	1	-	1	1	1	1	-	-
Cirulnemia tipo I (CTI1)		15	1	1	1	-	1	-	-	-	1	1	1	1	1	1	-	-
Homocistinurias: clásica (CBS) y defectos de remediación		16	1	1	1	-	1	-	1	-	1	-	1	1	1	-	1	-
Acidúria glutárica tipo I (AGI)		17	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Acidemia isovalérica (IVA)		18	1	1	1	-	1	-	1	-	1	-	1	1	1	1	1	1
Acidemias metilmalónicas (Mufasa: MUT, CblA, CblB)		19	1	1	1	-	1	-	1	-	1	-	1	1	1	1	-	-
Acidemias metilmalónicas con HCY (CblC, CblD)		20	1	1	1	-	1	-	1	-	1	-	1	1	1	1	-	-
Deficiencia de 3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (HMG)		21	1	1	1	-	1	-	1	-	1	-	1	1	1	1	-	-
Deficiencia de B-cetofosasa (BKT)		22	1	1	1	-	1	-	1	-	1	-	1	1	1	1	-	-
TRASTORNOS METABOLISMOS DE LOS ACIDOS ORGANICOS		Acidemia propiónica (PA)	23	1	1	1	-	1	-	1	-	1	-	1	1	1	1	1
	MCAD (deficiencia de acil-CoA deshidrogenasas de cadena media)	24	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	VLCAD (deficiencia de acil-CoA deshidrogenasas de cadena muy larga)	25	1	1	1	-	1	-	1	-	1	-	1	1	1	1	-	-
	LCHAD (deficiencia de 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)	26	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	TFP (deficiencia de proteina trifuncional mitocondrial)	27	1	1	1	-	1	-	-	-	1	1	1	1	-	1	-	-
	CPT-1 (deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1)	28	1	1	1	-	1	-	-	-	1	1	1	1	-	1	-	-
	CPT-2 (deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 2)	29	1	1	1	-	1	-	-	-	1	1	1	1	-	1	-	-
	CACAT (deficiencia de carnitina-acetiltransferasa)	30	1	1	1	-	1	-	-	-	1	1	1	1	-	1	-	-
	MADD (deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasas)	31	1	1	1	-	1	-	-	1	1	1	1	1	-	1	-	-
	CUD (deficiencia en la captación celular de la carnitina) //	32	1	1	1	-	1	-	1	-	1	1	1	1	1	1	-	-
	CTD (deficiencia de transportador de carnitina)																	
	TOTAL PANEL PRINCIPAL		26	26	26	8	26	8	9	21	9	26	26	29	19	28	9	12

Tabla 3

Número de casos detectados de las enfermedades que forman el panel secundario (detectadas y diagnosticadas por diagnóstico diferencial de las que componen el panel primario). Los grupos en negrita se contabilizan como una enfermedad.

ENFERMEDADES PANEL SECUNDARIO (Diagnosticadas a diciembre 2019) (Solo aquellas que se hallan diagnosticado algún caso)	Andalucía Occidental Sevilla	Andalucía Oriental Málaga	Aragón/ La Rioja	Asturias	Baleares	Canarias	Cantabria	Castilla La Mancha	Castilla y León	Cataluña	Extremadura	Galicia	Madrid	Murcia
	Sin datos	Casos	Casos	Sin datos	Casos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Casos	Casos	Casos	Casos	Casos
Acidemia Formoiminoglutámica (FIGLU)	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
Acidosis Láctica Congénita (LA)	-	2	6	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-
Aciduria Argininosuccínica (AAS)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-
Aciduria Mevalónica (MVK)	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	3	2	3	-
Aciduria Pirruvática (5-Oxoprolinuria) (PGA)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Alfa talasemia mayor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Alfa talasemia menor	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2	-	5	-	1
CPS1PD: Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. (Alteraciones de gen CF-R1912G y R1912H que significan mutaciones asociadas a fibrosis quística, etc. o de significado incierto)	-	2	-	18	-	-	-	-	-	60	13	32	-	-
Beta talasemia mayor	-	1	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	3	-
Deficiencia Isobutiril CoA deshidrogenasa (IBD)	-	5	4	2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	4
Deficiencia 3-Metil-Crotonil CoA Carboxilasa (MCC) (sin clasificar)	-	35	-	5	-	-	-	-	-	-	-	10	7	1
Deficiencia de 3-Metil-Crotonil CoA Carboxilasa (MCC) del RN	-	-	8	-	-	-	-	-	-	15	-	-	-	-
Deficiencia de 3-Metil-Crotonil CoA Carboxilasa (MCC) MATERNA	-	6	5	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	2
Deficiencia acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) (sin clasificar)	-	7	14	13	-	-	-	-	-	-	-	18	-	4
Deficiencia acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) del RN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	-	-	-	-
Deficiencia acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) MATERNA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Deficiencia Captación de carnitina (CUD) MATERNA	-	-	3	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-
Deficiencia de Branched Chain Ketoadid Dehidrogenase Kinase (BC-KDK)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia de enoil-CoA hidratasa de cadena corta (gen ECHS1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Deficiencia de cofactor del Mibdoeno	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Deficiencia de cofactor Dihidropterina reductasa (DHPR)	-	1	2	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Deficiencia de Ornina transcarbamilasa (OTC)	-	4	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	-
Deficiencia de piruvato quinasa	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia de Tetrahidropterina (BH4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	-	-	-
Deficiencia Metionina adenosiltransferasa (MAT)	-	7	4	4	-	-	-	-	-	1	-	14	6	1
Deficiencia parcial de Biotinidasa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17	-	2
Deficiencias de vit B12 (maternas)	-	9	71	-	-	-	-	-	-	116	1	6	-	1
Deficiencias de vit B12 (RN)	-	2	-	2	-	-	-	-	-	15	-	-	-	-
Deficiencias de vit B12 mixtas (RN + maternas)	-	-	-	-	1	-	-	-	-	43	-	-	-	-
Deficiencia Receptor Transcobalamina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Deficiencia de Transcobalamina C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	-	-	4	-
Enfermedad Mitochondrial (SUCLA2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Hiperglicemia no cetósica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-
Hiperprolinemia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Linfopenia idiopática	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	2
Sialidosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-
Síndrome Di George	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-
Inmunodeficiencia por Quiloborax	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tirosinemia tipo II/III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-
SBCAD (2-Metilbutirilglutimurina)	-	3	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
ANEMIA FALCIFORME EN PROGENITOR	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2	1	4
XANTINURIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Hiperfenilalaninemia por Deficiencia de DNAC12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Transportador de aminoácidos catiónicos tipo 2	-	-	4	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	1
Deficiencia de aminotransferasa de cadena ramificada tipo 2 (BCAT2)	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Deficiencia de pterin-4 alfa-carbámidina deshidratasa (prinsapeturina)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
Otras alteraciones Ciclo Urea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	2	-
Hiperfenilalaninemia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Cistionuria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	-	-	-
Fructosemia esencial	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	27	-	-	-
Deficit de Carbamil Fosfato Sintetasa (CPS-Ciclo de la Urea)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
TOTALES ENFERMEDADES	-	16	12	5	-	2	-	-	-	22	10	18	8	17
TOTALES CASOS DIAGNOSTICADOS	-	89	127	42	-	2	-	-	-	314	60	132	26	28

otras nueve CCAA las tienen cercanas a 1:6.000 y Cantabria y las dos Castillas con prevalencias próximas a 1:4000 RN. Destaca el nº de casos diagnosticados y seguidos en Cataluña.

- ECF: en el momento de la encuesta las CCAA de Galicia no habían comenzado el cribado de la enfermedad de células falciformes (ECF) y Andalucía había comenzados en los últimos meses del 2018. En el resto podemos observar que varias CCAA tienen una prevalencia aproximadamente de 1:5.000 RN o inferior, posiblemente relacionada con la distribución de la inmigración de zonas subsaharianas o centroamericanas en España. Llama la atención el elevado número de casos (n=37) diagnosticados en el País Vasco, la baja prevalencia observada en Canarias y Murcia, donde existe alta presión migratoria, así como la ausencia de casos en Extremadura.

- AG-I: La única aciduria orgánica incluida en la CBSNS, está presente en todas las CCAA, excepto en Aragón. Hemos de subrayar los 18 casos de Andalucía, los 12 de Madrid y los 7 de Galicia. En estas comunidades la prevalencia está por debajo de 1:55.000 RN.

- De las enfermedades incluidas en la CBSNS relacionadas con la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, se observa que la MCADD, con 174 casos diagnosticados, está ampliamente distribuida por España, mientras que de los 11 casos de la LCHADD un tercio de los RN afectos se concentran en Galicia.

- Las tres enfermedades incluidas en el “programa piloto” del MS (MSUD, HCY y IVA) están presentes en todo el territorio español con 58, 18 y 15 casos diagnosticados respectivamente. Galicia, con diferencia, tiene la prevalencia más alta de MSUD, con 24 casos, seguida de Murcia con 18. Es destacable la ausencia de casos en las comunidades de Aragón y el País Vasco con más de 200.000 RN analizados entre ambas.

- El resto de aminoacidopatías presentes en los PCN, tirosinemia tipo1 (TYR-I) y citrulinemia tipo 1 (CIT-I), con 22 y 18 casos diagnosticados respectivamente, también presentes en diferentes CCAA. Destaca que la citrulinemia tiene gran prevalencia en Andalucía mientras que la tirosinemia es baja en esa comunidad.

- Las acidurias orgánicas, metilmalónica sin homocistinuria (mutasa, CblA, CblB), metilmalónica con homocistinuria (CblC, CblD y otras), 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) y propiónica (AP) tienen una notable presencia de casos en Galicia, aunque es en Andalucía donde la presencia de las acidemia metilmalónica (CblB y CblC, CblD), con 12 de 37 y propiónica con 13 de los 27 casos totales diagnosticados es mayor. Sólo hay un caso diagnosticado de deficiencia de beta-cetotiolasa en Andalucía oriental, aunque posteriormente a la recogida de estos datos se ha diagnosticado otro en Cataluña.

- Del nutrido grupo de enfermedades relacionadas con la beta-oxidación mitocondrial de ácidos grasos no incluidas en la CBSNS (deficiencia de la enzima acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD), déficit de carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-I), déficit de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT-II), deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT), deficiencia múltiple de acil CoA-deshidrogenasas (MADD) y deficiencia de la captación celular de la carnitina (CUD) las que tienen más presencia en el territorio español son la VLCADD y la CUD con 33 y 29 casos diagnosticados respectivamente. La CPT-I y II prevalecen en Andalucía con más del 50% del total de casos diagnosticados. De CACT sólo hay un caso diagnosticado en Cataluña y los seis casos de MADD han sido diagnosticados en seis CCAA distintas.

- Del resto de enfermedades presentes en los PCN de España podemos destacar la

hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) cuya detección solo se realiza en seis CCAA y hay diagnosticados 108 casos, con prevalencia de 1:11.747 RN estudiados.

- La detección del déficit de biotinidasa (propuesto ahora para su inclusión en la CBSNS), y de la cistinuria infantil solo la realizaban en Galicia y Murcia, que tienen un considerable número de casos diagnosticados y las prevalencias encontradas son de 1:64.116 y 1:10.044 respectivamente. La experiencia en la detección de galactosemia (GALT (1:45.828) y GALK (1:77.908)) la tiene exclusivamente Galicia y la de la Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) Cataluña, donde después de recoger los datos para este trabajo se han diagnosticado dos casos más por lo que la prevalencia ha aumentado hasta 1:74.285.

CONCLUSIONES

Este trabajo presenta por primera vez los datos acumulados de los casos verdaderos positivos detectados en España a través de los programas de cribado neonatal, demostrando que la distribución geográfica y la prevalencia son distintas para la mayoría de las enfermedades en las diferentes regiones, que la población española no es homogénea y que cada territorio tiene su idiosincrasia respecto a estas enfermedades. Los resultados obtenidos en este trabajo han generado una información muy valiosa para visualizar la actividad de los programas a lo largo de todos estos años y podrán servir de base para la toma de decisiones y otras actuaciones futuras en materia de cribado neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso Fernandez JR. Dr. Louis Isaac Woolf: At the Forefront of Newborn Screening and the Diet to Treat Phenylketonuria. Biography to Mark His 100th Birthday. Int. J. Neonatal Screen. 2020, 6, 61; doi: 10.3390/ijns6030061
2. Alonso-Fernández JR, Colón-Mejeras C. Los comienzos de la Tria Neonatal en España, con referencia al Programa de Galicia, 2017. <https://www.researchgate.net/publication/320332520>
3. Vicente E, Casas L, Ardanaz E. Origen de los programas de cribado neonatal y sus inicios en España. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Versión impresa ISSN 1137-6627. 2017.
4. Maya A, Alonso JR *et al*. Neonatal Screening Laboratorys in Spain. 9th International Neonatal Screening Symposium. 2nd meeting of the internacional society for neonatal screening. Lille, France, 13-17 September 1993.
5. Maya A, Alonso JR. Evaluación del funcionamiento de los laboratorios de Tria Neonatal en España. Impacto socio sanitario y científico en el periodo 1968-1994. En: Prevención de alteraciones metabólicas congénitas en España. Documentos 44/95. Real Patronato de prevención y de Atención a Personas con Minusvalía. Madrid 1998.
6. Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía. Prevención de alteraciones metabólicas congénitas en España. Segunda ed. Madrid: 1998.
7. Bernal J, Obregón MJ. Gabriella Morreale (1930). SEBBM divulgación Galería de retratos Women in Biochemistry, Mayo 2012. Disponible en: <http://www.sebbm.es/web/es/divulgacion/mujeres-ciencia/retratos/371-mayo-2012-gabriela-morreale>
8. Obregón MJ. Thyroxine radioimmunoassay for population surveys using dried blood. Modifications of a highly sensitive method. *Anal Clin Biochem* 19: 29-34 (1982).
9. Aranda AM, Obregón MJ, Benlloch A, Saukkonen S, Durán García S, Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Estudio piloto para la detección precoz de hipotiroidismo congénito en España. *Endocrinología* 28: 85-90, (1981).
10. Obregón Perea MJ. Detección precoz del hipotiroidismo. FJM-Uni 111-0br. <https://www.march.es/bibliotecas/publicaciones/visor/fjm-pub/148/8/>

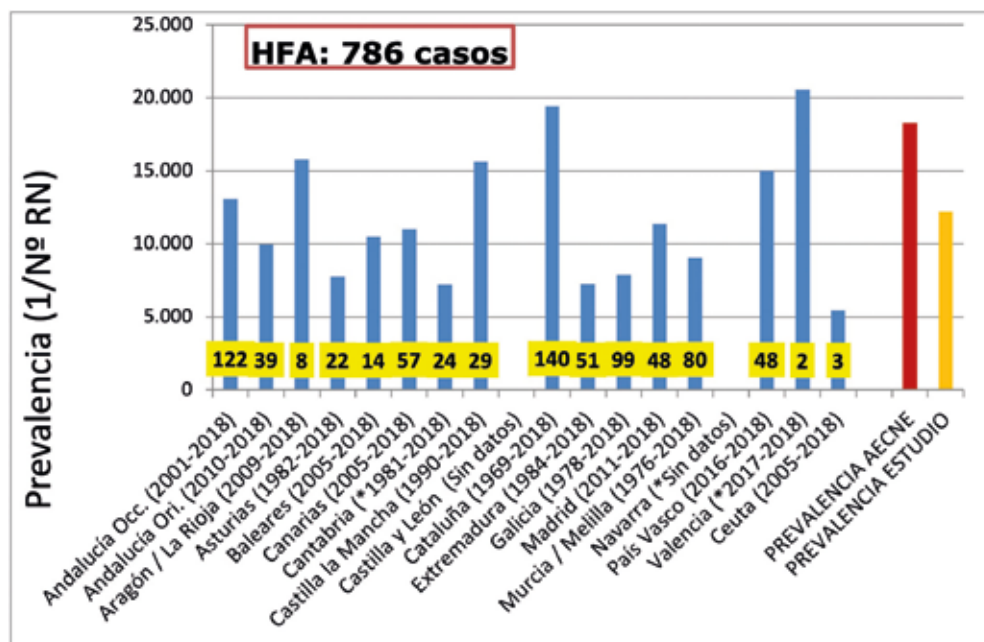
11. Illig R, Rodríguez de Vera Roda C. Radioimmunologischer Nachweis von TSH in getrockneten Blutstropfen: mögliche Screening-Methode zur Entdeckung der Hypothyreose bei Neugeborenen [Radioimmunologic determination of TSH in dried blood stains: a possible screening method for the diagnosis of hypothyroidism in new born infants]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1976;106(48):1676-1681.
12. Garriga Gascón MJ, Lopez Siguero JP, Ibañez Moya A, Perán Mesa S. Valores normales de TSH en el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito en nacimientos gemelares. *An Pediatr (Barc).* 2006;65(2):129-133.
13. MEMORIA DEL REAL PATRONATO (1976-2001). EDITA: Real Patronato sobre Discapacidad. 44/95, 44/98. Prevención de alteraciones metabólicas congénitas en España. VV.AA.
14. Dulín-Íñiguez E, Cortés-Castell E, Chamorro-Ureña F, Eguileor-Gurtubai I, Espada-Sáez-Torre M, Pámpols-Ros T *et al.* Actividad de los centros de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo en España. Evaluación sanitaria (1996-1999). *Boletín del Real Patronato sobre Discapacidad* 2001; 49: 9-23
15. Dulín-Íñiguez E, Espada M, Eguileor-Gurtubai I. Programas de cribado neonatal. *An Pediatría Contin* 2006; 4: 61-65.
16. Garrido-Cuenca NM. A vueltas sobre la prueba del talón en recién nacidos. Reflexiones a la luz de la Ley General de Salud Pública: ¿Hacia un Programa Nacional de Cribado Neonatal Ampliado? *Rev Clínica Med Fam* 2012; 5: 1-2.
17. El cribado neonatal y la colaboración entre instituciones científicas Comisión de Errores Metabólicos Congénitos de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) (*An Esp Pediatr* 2002; 56: 201-203).
18. Alonso JR. Cobertura de los Programas de Cribado neonatal y estrategias de toma de muestra. Comisión de Enfermedades Congénitas de la SEQC. Prevención de Enfermedades congénitas. Publicación de la SEQC. Año VII, Nº6, Junio de 1993.
19. Castiñeras DE, Couce ML, Marín JL, González-Lamuño D, Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. *An Pediatr (Barc).* 2019;91(2):128.e1---128.e14
20. Informe sobre la situación de las actividades de cribado neonatal de enfermedades metabólicas congénitas en España para el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología del MSC. Área de Promoción de la Salud. Julio de 2006.
21. Marín Soria JL, Aldamiz-Echevarría L, Castiñeras Ramos DE, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, González Lamuño D, Juan Fita MJ, Jiménez Jiménez LM, Pérez-Cerdá C. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso. Edita Real Patronato sobre discapacidad. Ministerio de Sanidad y Política Social. cedd@cedd.net - www.cedd.net. Producción: Editorial POLIBEA, S.L. NIPO: 842-10-010-2
22. Comisión de las comunidades europeas. Bruselas, 11.11.2008. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité económico y social europeo y al Comité de las regiones: Las enfermedades raras: un reto para Europa.
23. Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud. <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prePromocion/docs/ObjetivosCribadoNeonatal.pdf>
24. Sistema de información del programa poblacional de cribado neonatal del sistema nacional de salud. <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prePromocion/docs/SistemaInformacionCribadoNeonatal.pdf>
25. Resumen ejecutivo del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado neonatal: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prePromocion/docs/ResumenEjecutivoCribadoNeonatal.pdf>

26. Programa de cribado neonatal del sistema nacional de salud. Informes de evaluación. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/InformeDeEvaluacionSICN_2017.pdf. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/docs/InformeDeEvaluacionSICN_2018.pdf

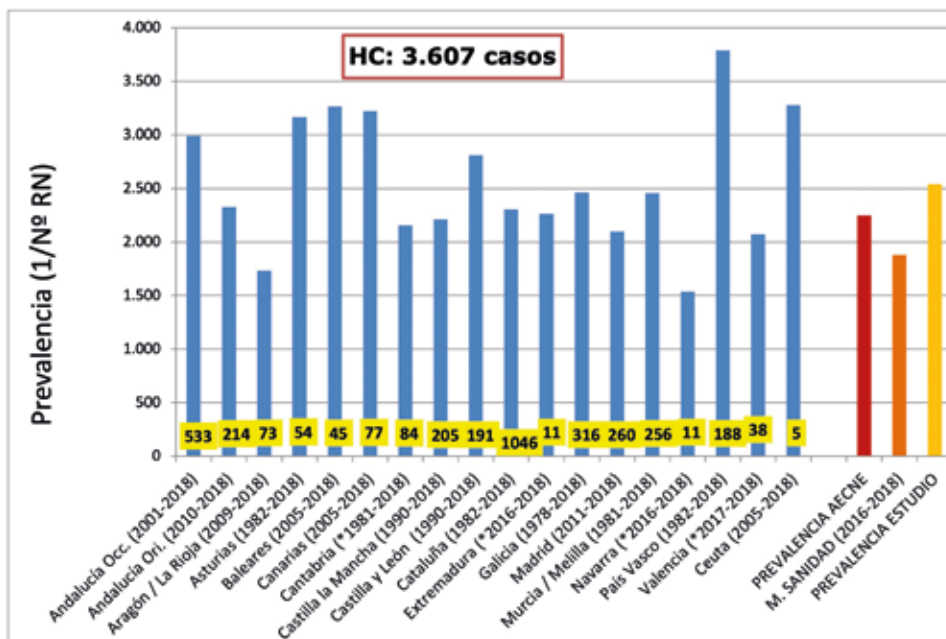
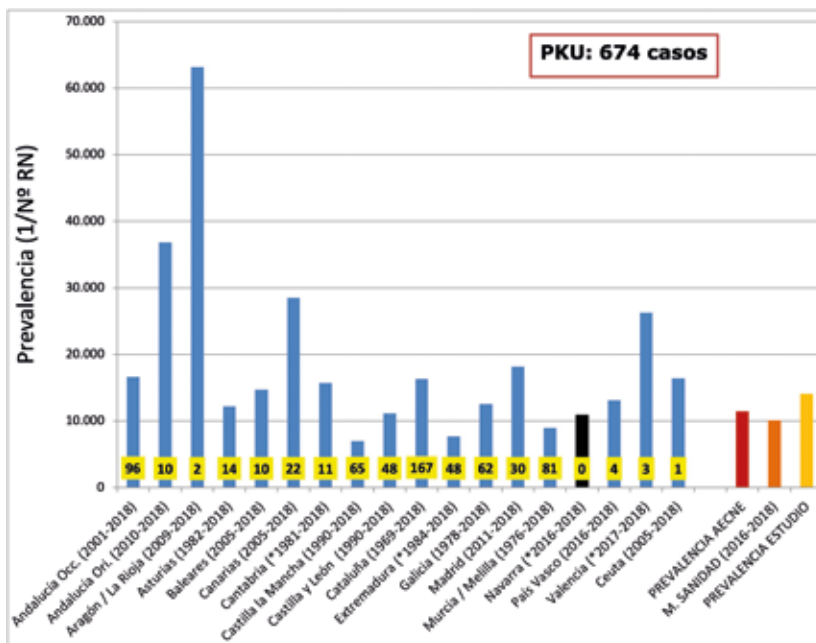
Anexo I

Distribución geográfica y prevalencias de las distintas enfermedades que componen los PCN de España.

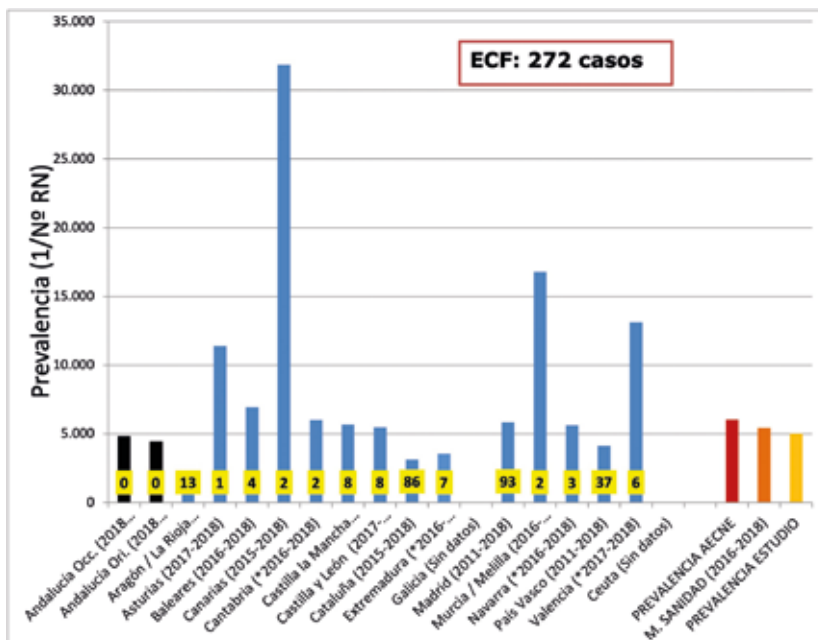
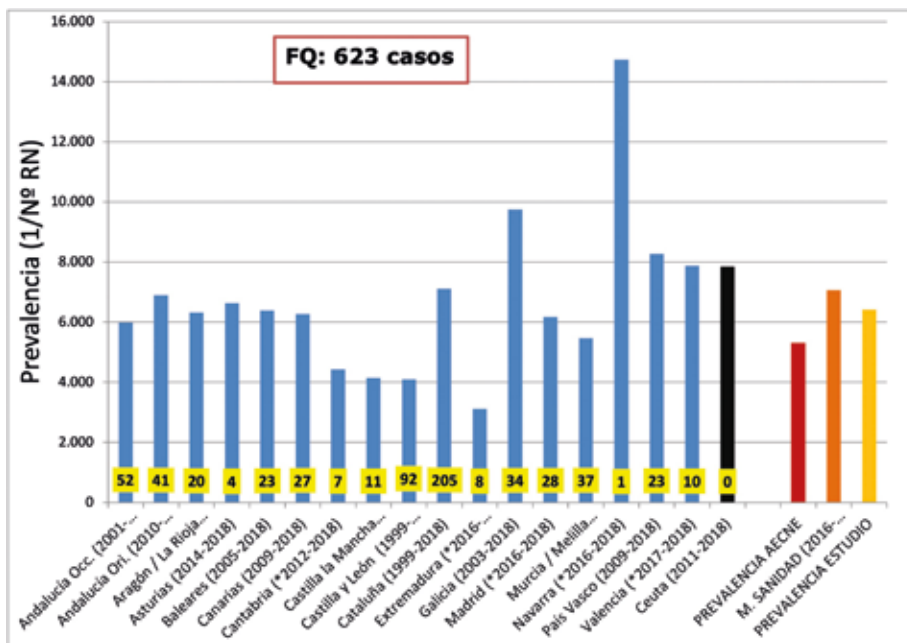
La escala del eje de ordenadas representa el número de recién nacidos analizados por cada caso diagnosticado (prevalencia $1/n^{\circ}RN$). Las barras azules representan la prevalencia de la enfermedad y cuanto más alta es la barra, menor es la prevalencia, independientemente del n° de casos. Las barras de color negro representan el número de RN analizados en aquellas CCAA que no han diagnosticado ningún caso de esa enfermedad. El número sobre las barras indican el número de casos diagnosticados. Las tres últimas barras, a la derecha, representan las prevalencias acumuladas, de AECNE y, de los tres últimos años del Ministerio de Sanidad, (si disponemos de ellas) y del presente estudio. Los datos de las CCAA que tienen (*) han sido obtenidos de los publicados en la Red, fundamentalmente en los tres informes del Ministerio de Sanidad (2016-2017-2018). El periodo de los que se disponen datos se informa entre paréntesis. Para las enfermedades que solo se detectan en una o dos CCAA se ha realizado una tabla resumen.



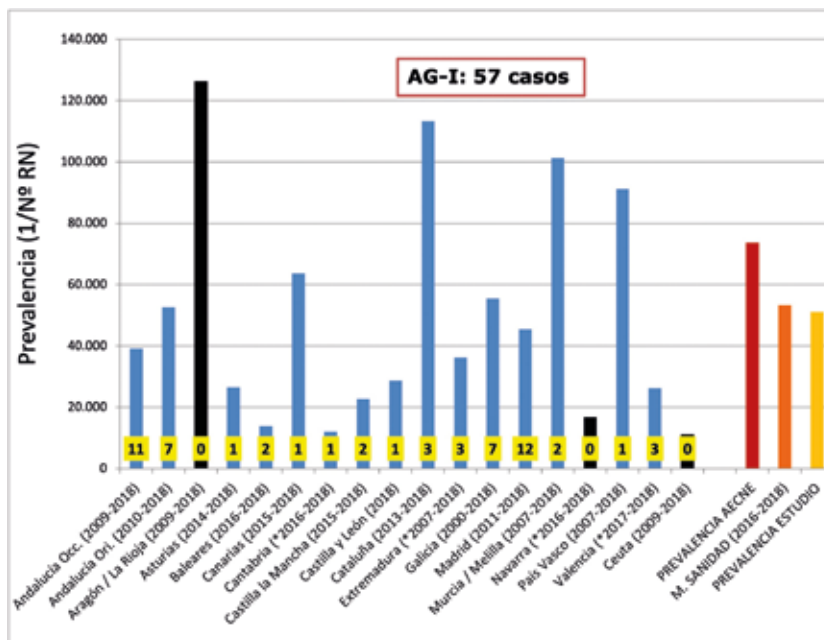
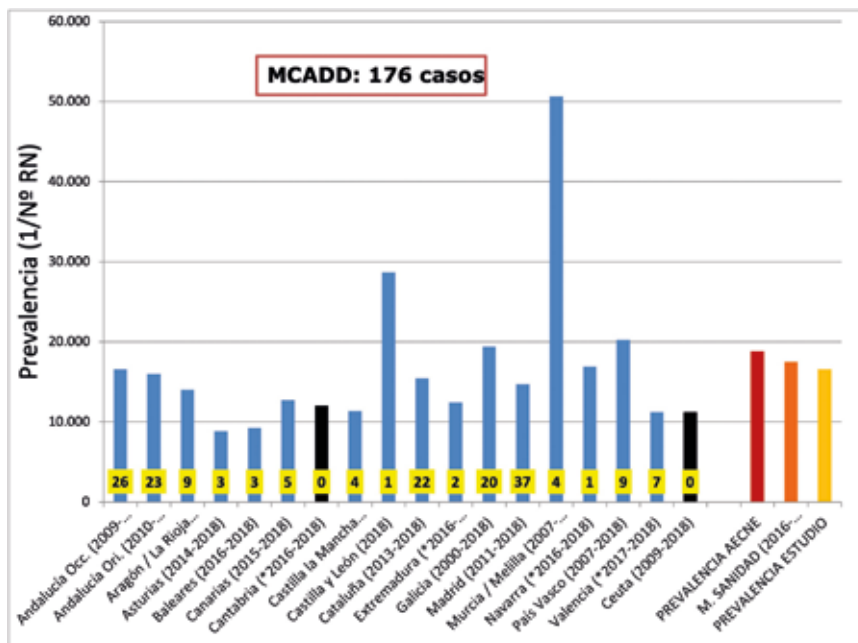
Anexo I (continuación) **Distribución geográfica y prevalencias de las distintas enfermedades** **que componen los PCN de España.**



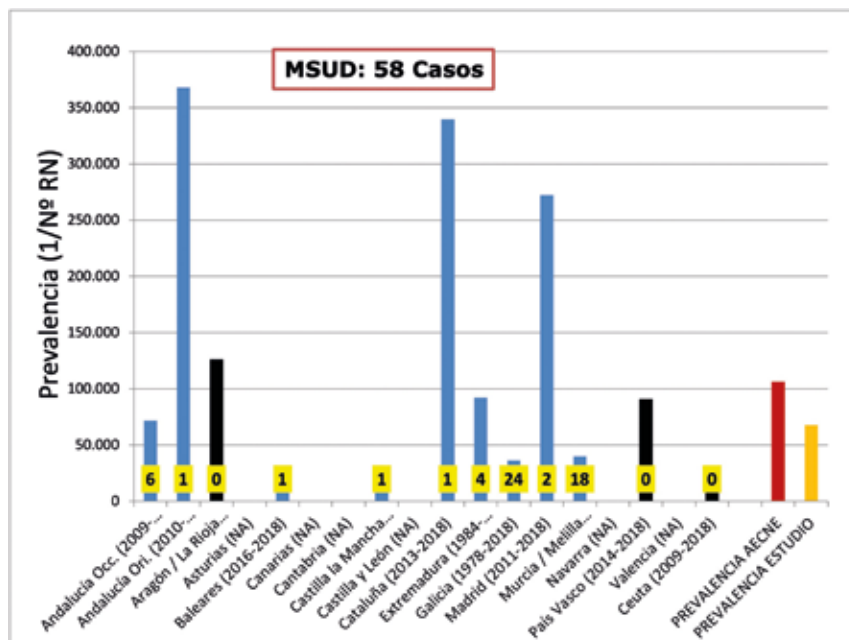
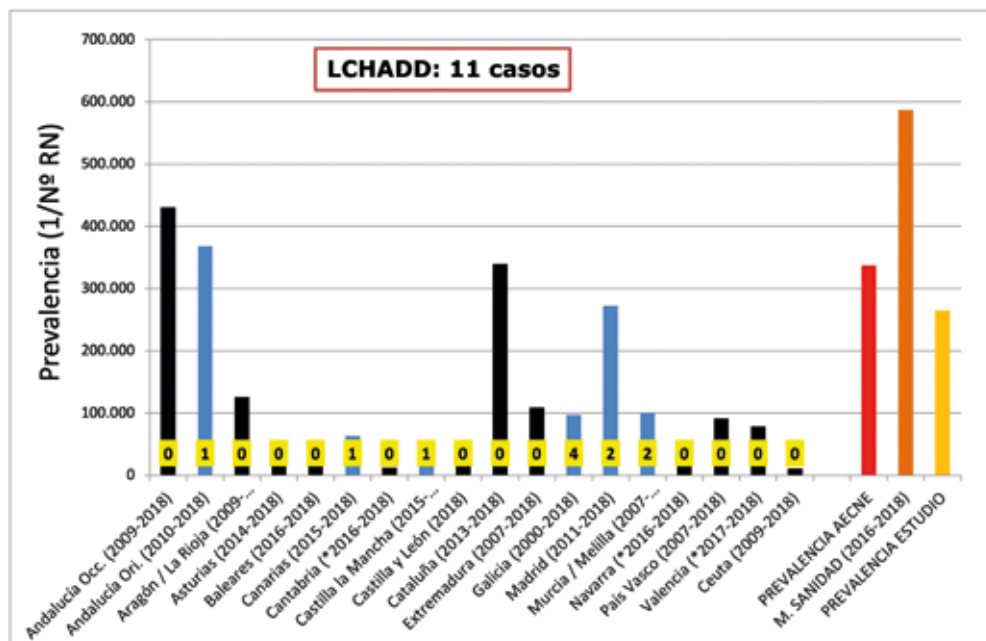
Anexo I (continuación) **Distribución geográfica y prevalencias de las distintas enfermedades** **que componen los PCN de España.**



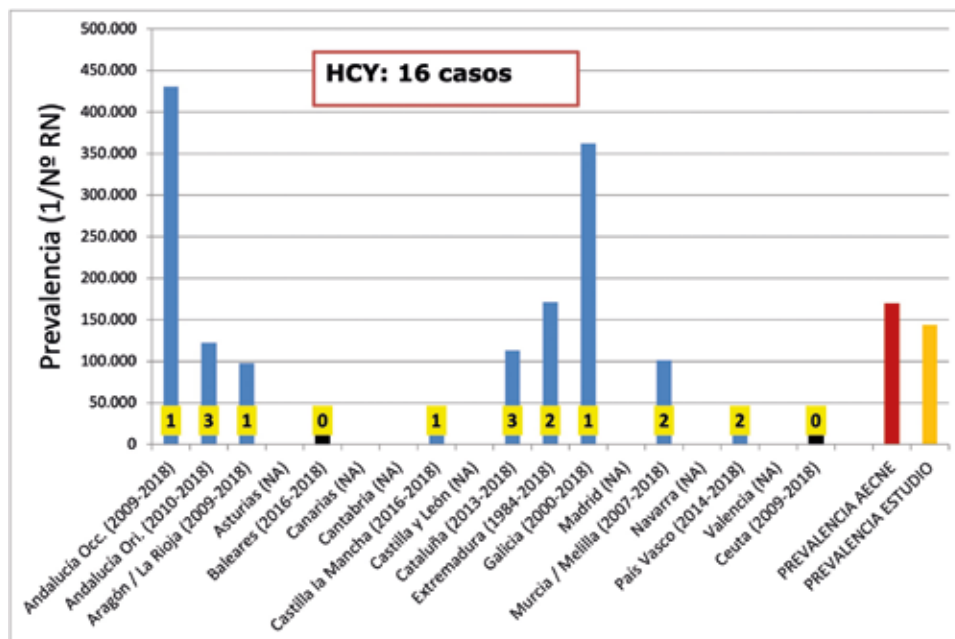
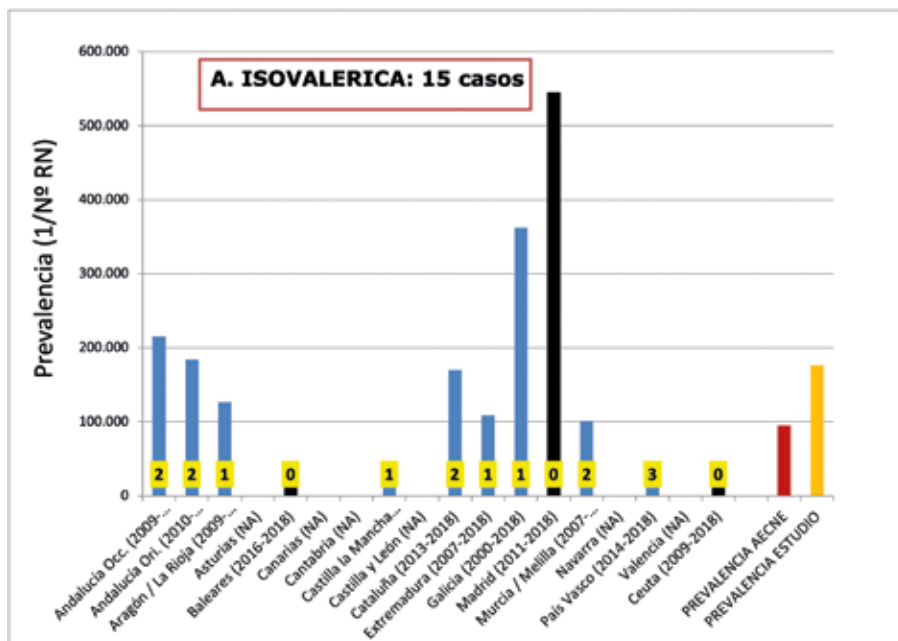
Anexo I (continuación)
Distribución geográfica y prevalencias de las distintas enfermedades
que componen los PCN de España.



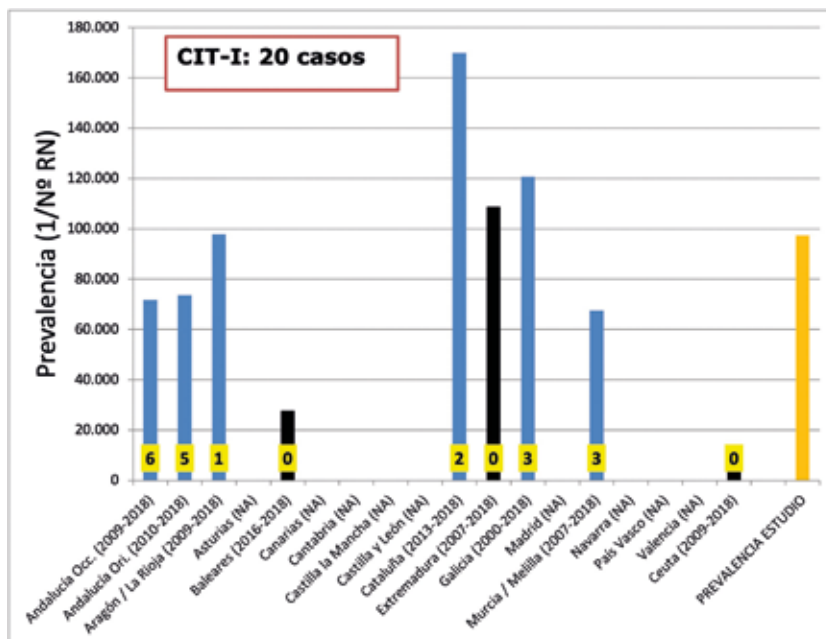
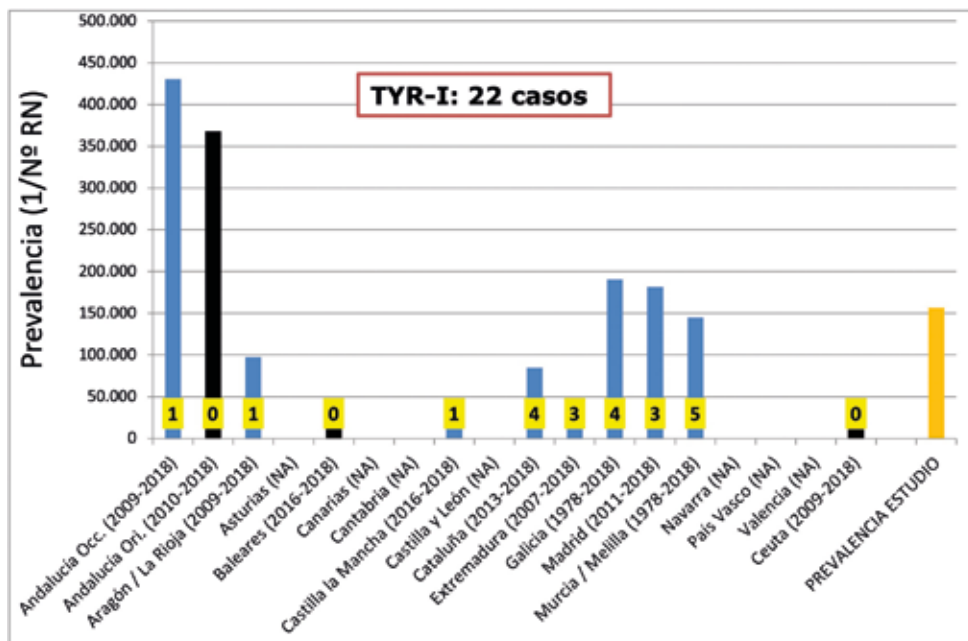
Anexo I (continuación)
Distribución geográfica y prevalencias de las distintas enfermedades que componen los PCN de España.



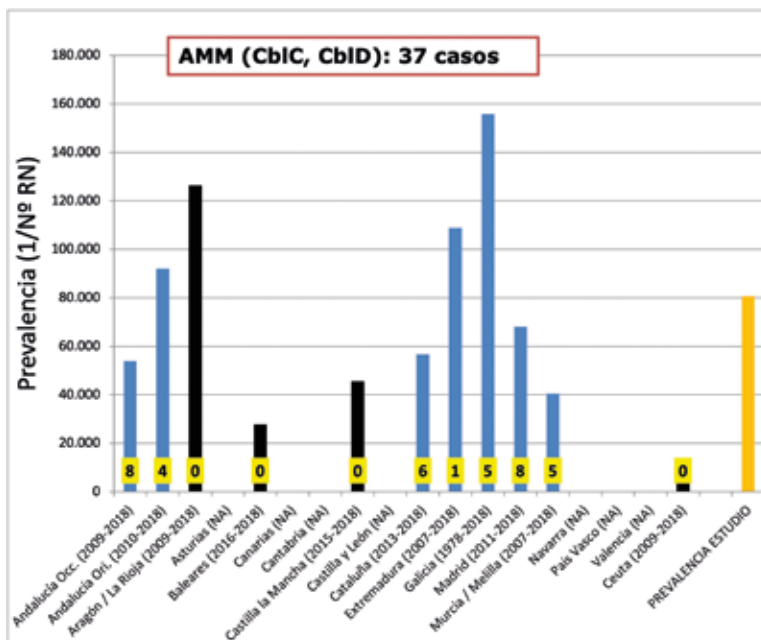
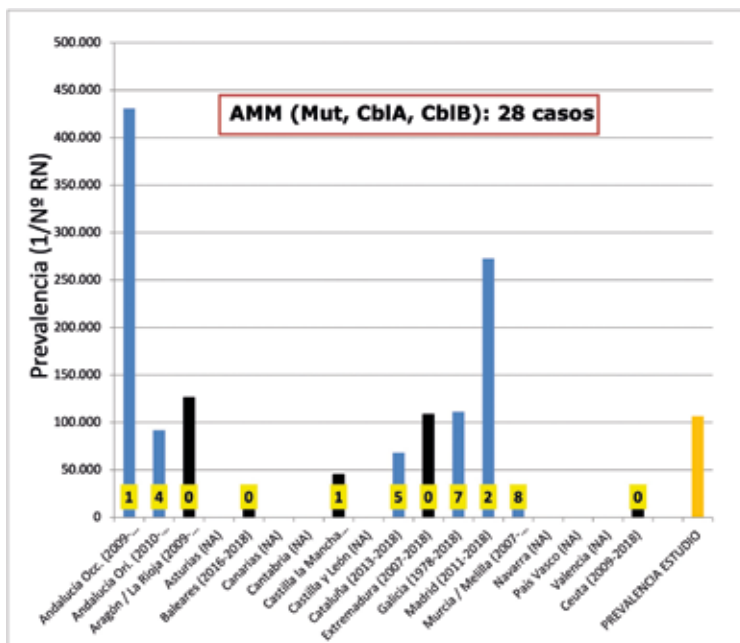
Anexo I (continuación)
Distribución geográfica y prevalencias de las distintas enfermedades que componen los PCN de España.



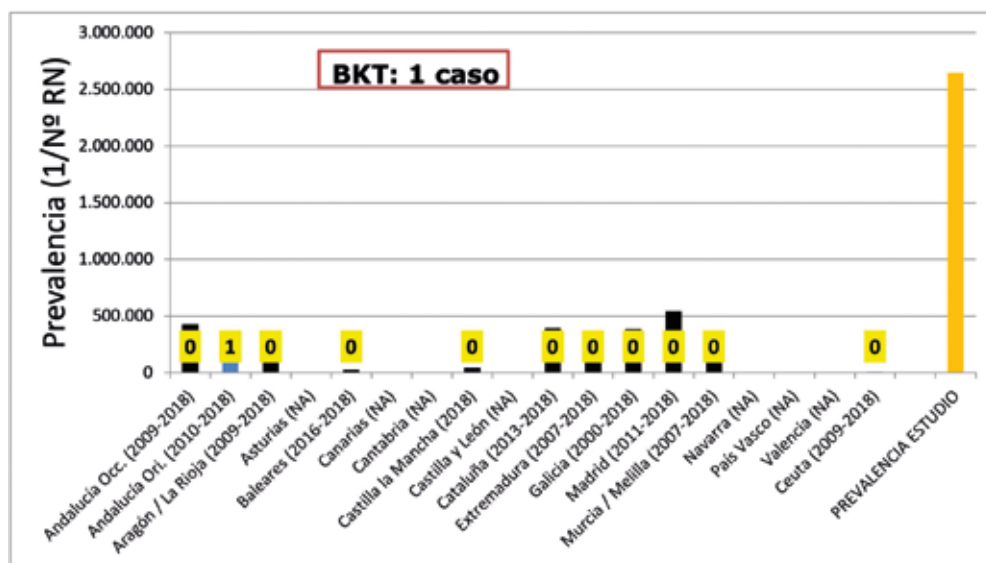
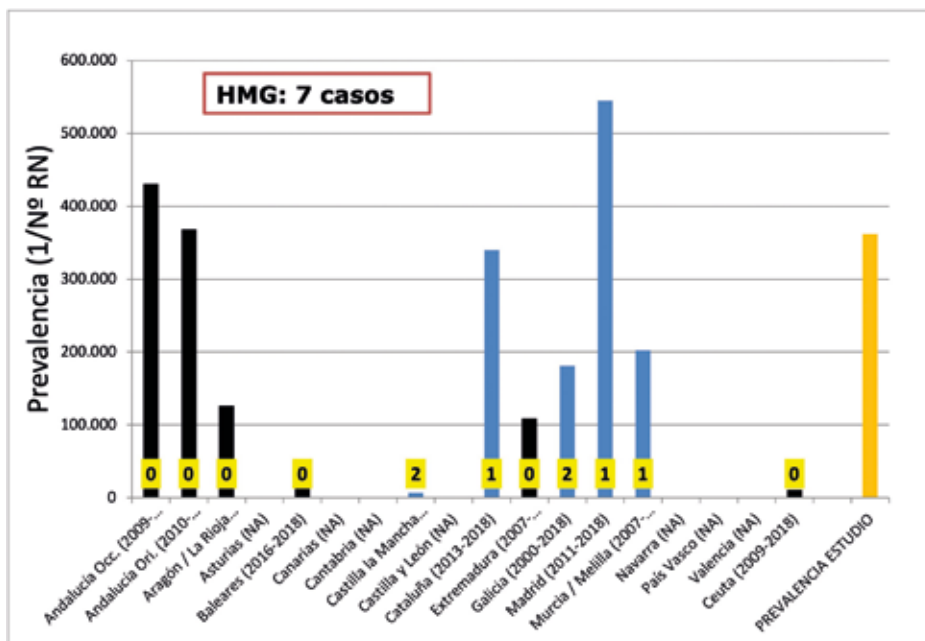
Anexo I (continuación)
Distribución geográfica y prevalencias de las distintas enfermedades
que componen los PCN de España.



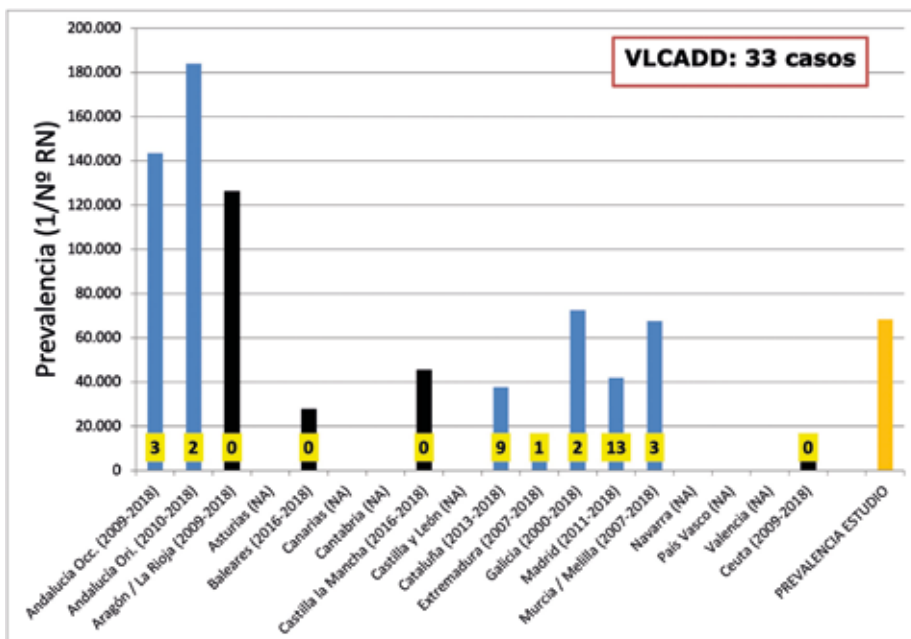
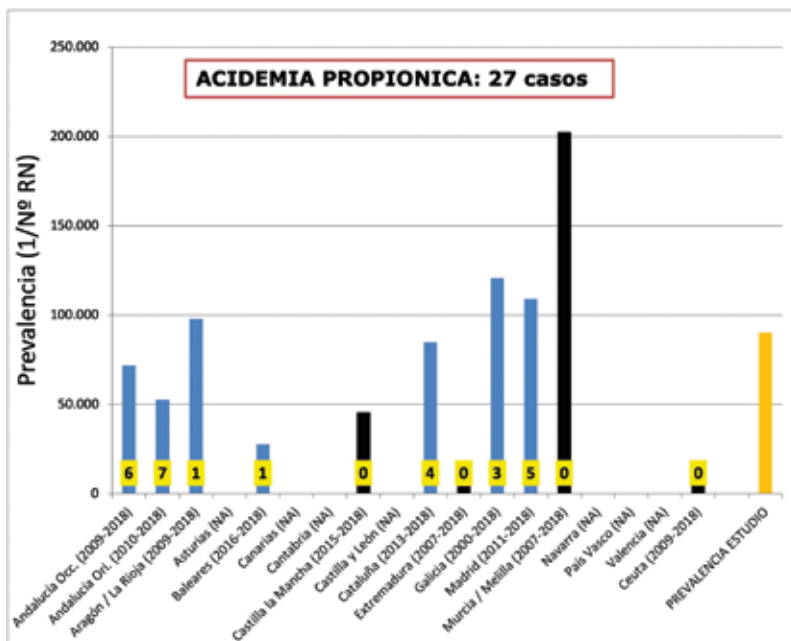
Anexo I (continuación)
Distribución geográfica y prevalencias de las distintas enfermedades que componen los PCN de España.



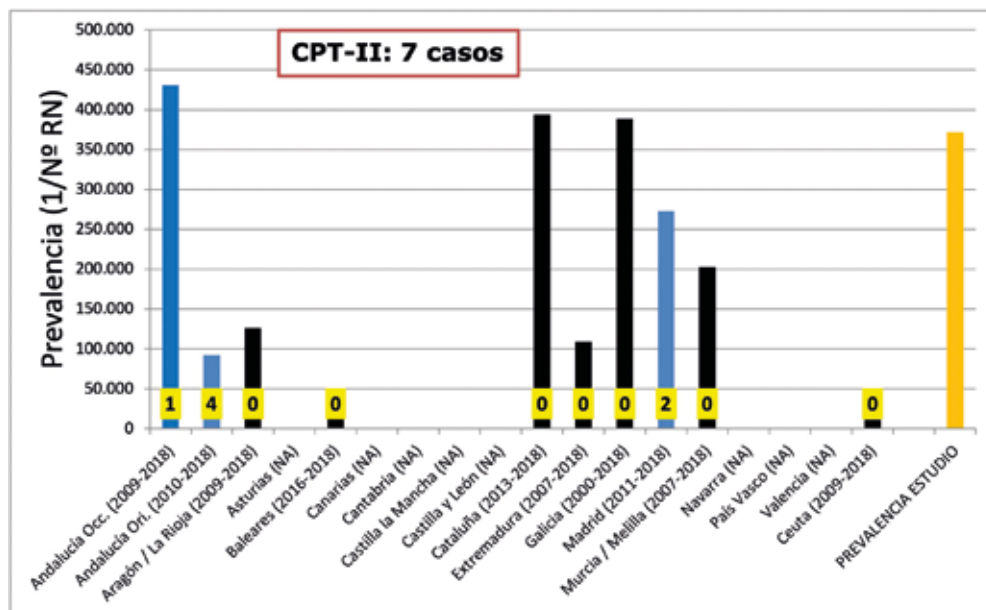
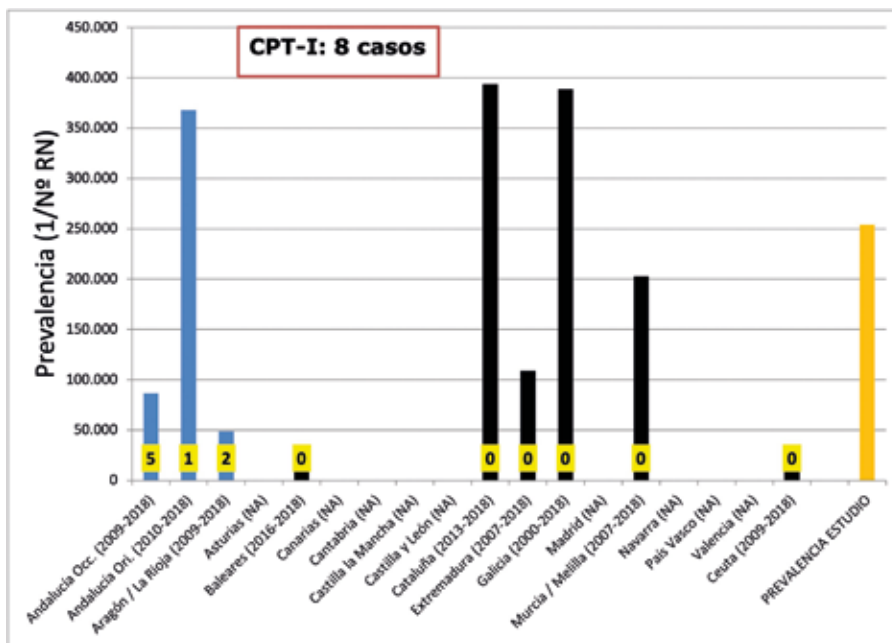
Anexo I (continuación)
Distribución geográfica y prevalencias de las distintas enfermedades que componen los PCN de España.



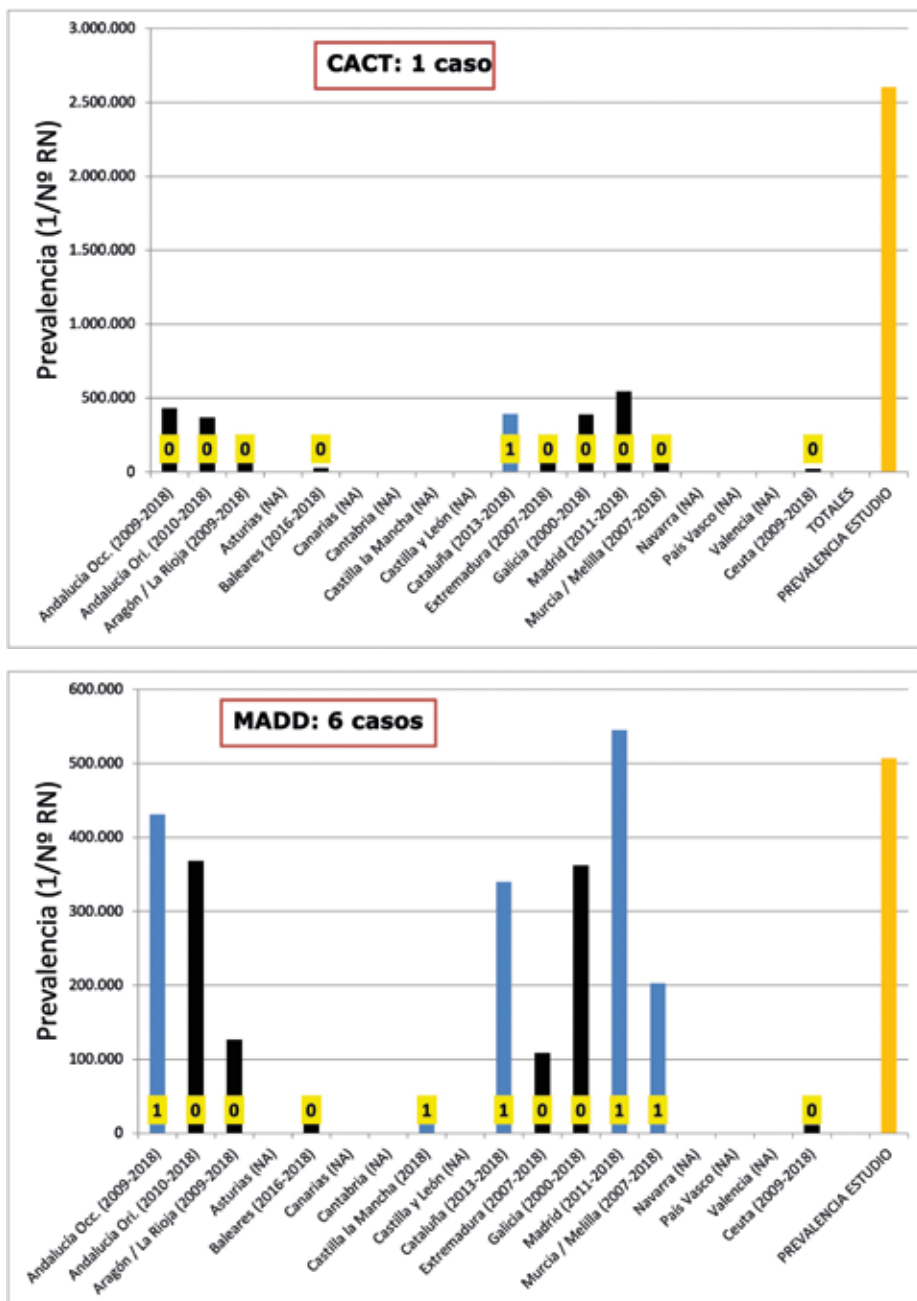
Anexo I (continuación)
Distribución geográfica y prevalencias de las distintas enfermedades
que componen los PCN de España.



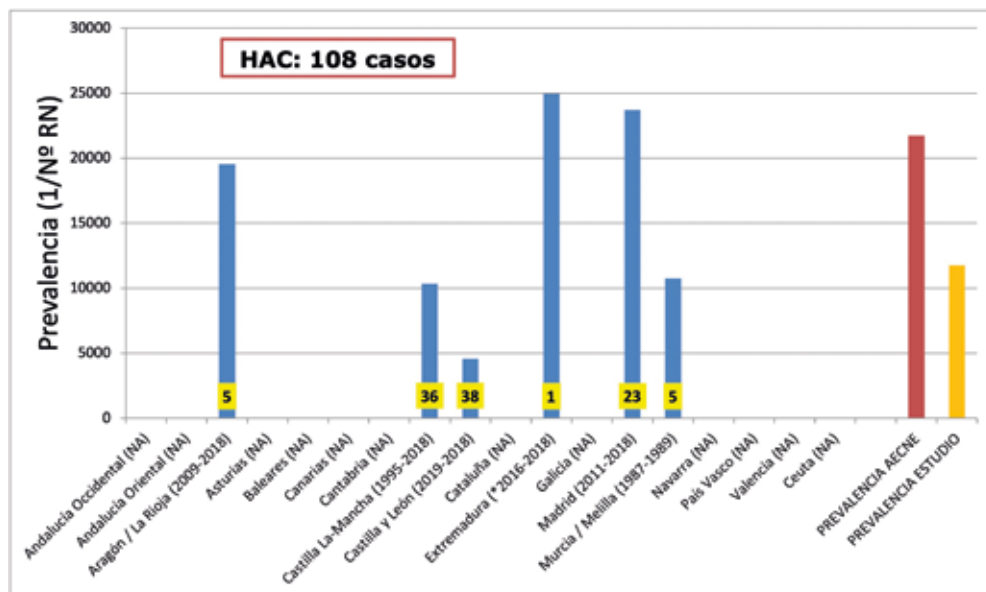
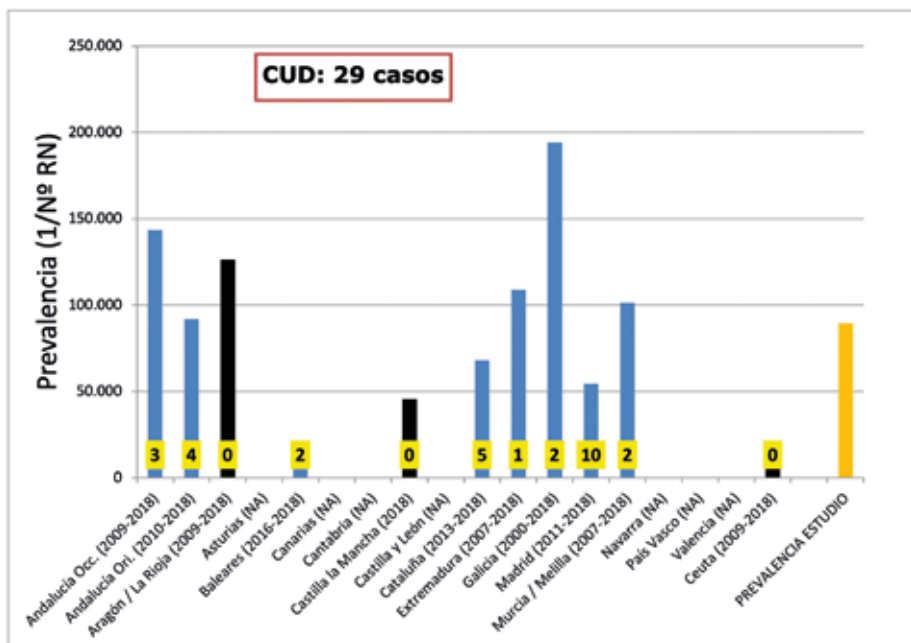
Anexo I (continuación)
Distribución geográfica y prevalencias de las distintas enfermedades
que componen los PCN de España.



Anexo I (continuación)
Distribución geográfica y prevalencias de las distintas enfermedades
que componen los PCN de España.



Anexo I (continuación)
Distribución geográfica y prevalencias de las distintas enfermedades que componen los PCN de España.



Anexo I (continuación) Distribución geográfica y prevalencias de las distintas enfermedades que componen los PCN de España.					
CCAA	ENFERMEDAD	CASOS	RN ESTUDIADOS	PREVALENCIA ENFERMEDAD: 1 de cada	PREVALENCIA ESTUDIO: 1 de cada
Galicia	Cistinuria Infantil	149	645.915	4.335	7.028
Murcia / Melilla	Cistinuria Infantil	46	724.638	15.753	
Galicia	Def. Biotinidasa	8	644.270	80.534	71.523
Murcia / Melilla	Def. Biotinidasa	3	142.479	47.493	
Galicia	Def. galactosa-1-P- Uridil-transferasa (GALT)	17	779.079	45.828	45.828
Galicia	Def.galactoquinasa (GALK)	10	779.079	77.908	77.908
Cataluña 2017-2019	Inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG)	1	130.884	130.884	130.884
Cataluña 2017-2020	Inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG)	3	222.855	74.285	74.285

CRIBADO NEONATAL

PROGRAMAS DE OTROS PAÍSES

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 1 de octubre de 2020
Aceptado: 14 de octubre de 2020
Publicado: 26 de enero de 2020

PROGRAMA PORTUGUÉS DE CRIBADO NEONATAL

Hugo Rocha (1,2), Ana Marcão (1), Carmen Sousa (1), Helena Fonseca (1), Lurdes Lopes (1), Ivone Carvalho (1) y Laura Vilarinho (1)

(1) Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética. Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Oporto. Portugal.

(2) Comisión de Diagnóstico Perinatal. Sociedad Española de Medicina del Laboratorio. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

El Programa Portugués de Cribado Neonatal es un programa de Salud Pública a nivel nacional, que tuvo su inicio en 1979 con el cribado de la fenilcetonuria y es financiado totalmente por el Estado portugués. Se trata de un programa no obligatorio, con una tasa de cobertura del 99,8%, en el que hoy en día se criban veintiséis enfermedades, incluyendo metabolopatías, hipotiroidismo congénito y fibrosis quística. La toma de muestra se hace al 3er día de vida y el tratamiento de los neonatos afectados empieza en torno al 10º día. Todos los análisis están centralizados en un único laboratorio, que procesa aproximadamente 88.000 muestras al año. En los últimos cuarenta y un años se cribaron más de 3.800.000 neonatos y se detectaron 2.130 niños afectados, lo que es un indicador del impacto del programa en la población. Los desafíos futuros incluyen la búsqueda de nuevas estrategias para incrementar el valor del programa, donde se evalúen nuevas enfermedades a cribar y la optimización del cribado actual.

Palabras clave: Cribado neonatal, Portugal, Metabolopatías, Hipotiroidismo congénito, Fibrosis quística.

ABSTRACT

Portuguese Newborn Screening Program

The Portuguese Newborn Screening Program is a public health program that started in 1979, screening for PKU, being totally supported by public funds. It's a non-mandatory well implemented program that tests about 99.9% of Portuguese newborns. In the actual screening panel encompasses 26 disorders, including inborn errors of metabolism, congenital hypothyroidism and cystic fibrosis. Sample collection is advised to be made at 3rd day of life and treatment begins in average by the 10th day. Every test is performed in one single national laboratory, that processes about 88,000 samples/year. In the 41 years of program existence, more than 3,800,000 newborns were screened and 2,130 affected newborns detected, reflecting the positive impact of the Program in the population. Future perspectives include the increase of program value in terms of public health by optimizing the screening of the disorders already screened and evaluation the possibility of adding others.

Key words: Portuguese newborn screening program, Metabolic disorders, Congenital hypothyroidism, Cystic fibrosis.

Correspondencia:

Hugo Rocha
Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética
Departamento de Genética Humana
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
Rua Alexandre Herculanio, 321
4000-053 Oporto, Portugal
hugo.rocha@insa.min-saude.pt

Cita sugerida: Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Lopes L, Carvalho I, Vilarinho L. Programa português de cribado neonatal. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 26 de enero e202101005.

INTRODUCCIÓN

El Programa Portugués de Cribado Neonatal (*Programa Nacional de Rastreio Neonatal* -PNRN-) tuvo su inicio en 1979 con el cribado de la fenilcetonuria, introduciendo el hipotiroidismo congénito en 1981⁽¹⁾. Se trata de un programa de Salud Pública sistemático a escala nacional que tiene su base en el Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSARJ), el Instituto Nacional de Salud Pública portugués. El PNRN es un programa de participación voluntaria, totalmente financiado por el Estado portugués y que presenta una tasa de cobertura en torno al 99,9%, lo que refleja su fuerte implementación⁽²⁾. Todos los análisis se realizan en un único laboratorio, donde se procesan aproximadamente 88.000 muestras al año (350 muestras al día).

La toma de muestra se realiza en los hospitales o centros de salud, siendo la recomendación actual que se haga al 3^{er} día de vida (preferentemente antes del 6^o), garantizando siempre 48 horas de alimentación. Para los niños prematuros o de muy bajo peso (menos de 30 semanas de gestación y/o menos de 1.500 g) se recomienda que se realicen dos tomas de muestra más, a las dos y a las cuatro semanas de vida, para evitar falsos negativos en el cribado del hipotiroidismo congénito. El envío de las muestras al laboratorio se realiza mayoritariamente por correo y tarda cuatro días de promedio⁽²⁾.

Durante los cuarenta y un años de existencia del PNRN éste siempre se ha caracterizado por una dinámica cuyo objetivo es aumentar su impacto positivo en términos de Salud Pública. Se realizaron varios estudios piloto para evaluar la posibilidad de añadir nuevas patologías al panel de enfermedades cribadas. Entre los años 1986 y 1987 se realizó un estudio piloto para la hiperplasia suprarrenal congénita en 100.000 neonatos, habiéndose detectado siete casos positivos (prevalencia 1/14.500), pero donde sólo

en dos casos se anticipó el diagnóstico clínico. El inicio promedio del tratamiento fue entorno a los veinte-veinticinco días de vida, por lo que se concluyó que no estaba justificado evaluar la posibilidad de cribar esta enfermedad antes de que este indicador bajase a los ocho-diez días⁽³⁾. Entre 1990 y 1992 se realizó otro estudio piloto para el cribado de la deficiencia de biotinidasa en 100.000 neonatos, habiéndose detectado dos deficiencias parciales (1/50.000) y dos deficiencias totales (1/50.000). Como resultado de la baja prevalencia de esta enfermedad en la población portuguesa, no se continuó con su cribado sistemático⁽⁴⁾. Entre 1992 y 1995 se realizó el primer estudio piloto, en 40.000 neonatos del norte y centro del país, para evaluar la posibilidad de cribar la fibrosis quística en la población portuguesa. Esta enfermedad presentó una prevalencia de 1/10.000, pero al no existir un tratamiento específico y teniendo en cuenta el elevado número de falsos positivos (aproximadamente un 1%) debido a la utilización del único marcador disponible en ese momento (la tripsina inmunoreactiva -TIR-) dio como resultado su no inclusión en el panel de enfermedades a cribar⁽⁴⁾. En 2004 se empezó otro estudio piloto, en 100.000 neonatos, para el cribado expandido de metabolopatías por espectrometría de masas, que se reveló como muy positivo. La prevalencia global de las enfermedades cribadas, juntamente con el impacto positivo del tratamiento precoz de los neonatos afectados, ha conducido a una evaluación positiva y a su inclusión en el PNRN, que empezó a cribar veinticuatro metabolopatías por espectrometría de masas^(1,5,7). El desarrollo de nuevas terapias y al hallazgo de nuevos marcadores de la enfermedad justificaron un segundo estudio piloto nacional para el cribado de la fibrosis quística. Éste empezó en 2013 y el abordaje se basó en la determinación de la TIR en todos los neonatos, así como utilizar la PAP (Proteína asociada a pancreatitis) como prueba de segundo nivel. Con esta estrategia disminuyó significativamente el número de falsos positivos (en torno al

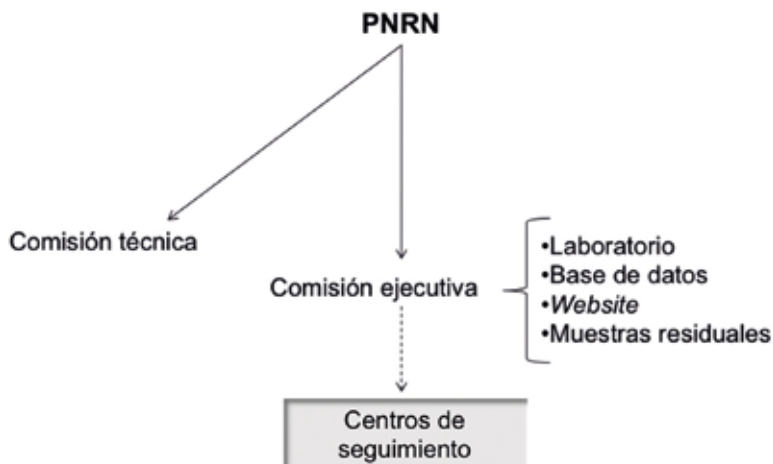
0,3%) y, por lo tanto, aumentó la especificidad, por lo que se incluyó la fibrosis quística en el panel de enfermedades a cribar en el PNRN(8). Actualmente se criban veintiséis enfermedades en el PNRN (tabla 1).

Con el fin de garantizar el cumplimiento de todos los objetivos del programa y asegurar una gestión eficaz, el PNRN tiene una organización definida que se encuentra publicada en el *Diario da Republica* (DR 7276/2019) (figura 1).

Tabla 1
Prevalencia de las enfermedades cribadas en el PNRN.

Enfermedades	Positivos	Prevalencia
Aminoacidopatías	449	1: 5.838
Fenilcetonuria	350	1: 10.867
Hiperfenilalaninemia/DHPR	34	1: 36.740
Enfermedad jarabe de arce	14	1: 89.227
Tirosinemia tipo I	6	1: 208.196
Tirosinemia tipo II/III	4	1: 312.294
Homocistinuria	2	1: 624.588
Hipermethioninemia (MAT II/III)	39	1: 32.030
Trastornos del ciclo de la urea ciclo da ureia	24	1: 52.049
Citrulinemia tipo I	10	1: 124.918
Acidemia argininosuccinica	7	1: 178.454
Argininemia	7	1: 178.454
Acidemias orgánicas	89	1: 14.036
Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa/ Deficiencia en holocarboxilasa sintetasa	29	1: 43.075
Acidemia Isovalérica	5	1: 249.835
Acidemia propiónica	3	1: 416.392
Acidemia metilmalónica (metilmalonil-CoA mutasa)/ Acidemia metilmalónica (metabolismo de las cobalaminas)	24	1: 52.049
Acidemia glutárica tipo I	16	1: 78.073
Deficiencia en 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa	10	1: 124.918
Acidemia Malónica	2	1: 624.588
Trastornos de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos	217	1: 5.757
MCAD (def.acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)	166	1: 7.525
LCHAD (def.3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)	13	1: 96.090
MADD (def. múltiple d' acil-CoA deshidrogenasas)	9	1: 138.797
CUD (def. en la captación celular de la carnitina)	10	1: 124.918
VLCAD (def.acil-CoA deshidrogenasa de cadenamuy larga)	10	1: 124.918
CPT-1 (def. carnitina palmitoiltransferasa 1)	3	1: 416.392
CPT-2 (def. carnitina palmitoiltransferasa 2)/ CACT (def carnitina/acilcarnitina translocasa)	4	1: 312.294
SCHAD (def. L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta/media)	2	1: 624.588
Total Errores Inatos del Metabolismo	779	1: 2.296
Hipotiroidismo congénito	1.304	1: 2.892
Fibrosis quística	49	1: 9.056
Total	2.130	1: 1.122

Figura 1
Organización del Programa Portugués de Cribado Neonatal (PNRN).



La organización contempla una comisión técnica y una comisión ejecutiva. La comisión ejecutiva está compuesta por tres elementos: las atribuciones de gestión de la base de datos, la *website* y el depósito de muestras residuales. Igualmente, garantiza la eficiente comunicación entre todos los intervinientes del proceso, concretamente los locales de toma de muestra, el laboratorio y los centros de seguimiento. La comisión técnica está constituida por diez participantes y tiene como funciones: el acompañamiento del desarrollo del PNRN; evaluar y presentar propuestas de mejora y desarrollo; proponer y realizar estudios costo/beneficio y costo/efectividad; proponer y dinamizar actividades de investigación; contribuir a la divulgación del PNRN.

La Unidad de Cribado Neonatal, Metabolismo y Genética (*Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética* -URN-) del Departamento de Genética Humana del INSARJ, localizada en Oporto, es el laboratorio donde se analizan todas las muestras. El laboratorio actúa

coordinadamente con la comisión ejecutiva del PNRN, jugando un papel central en la articulación con los puntos de toma de muestra, los centros de seguimiento y los padres. Cuando los resultados de las pruebas están disponibles, los padres pueden descargar del portal del PNRN (www.diagnosticoprecoce.pt) el informe del cribado de su recién nacido, utilizando un código específico que es suministrado en el momento de la toma de muestra. Únicamente los resultados normales están disponibles en la web, pues todos los resultados positivos serán informados a los padres a través de un centro de seguimiento.

Presentamos a continuación los resultados y los indicadores del PNRN desde su creación.

MÉTODOS

Actualmente, el cribado de metabolopatías es efectuado por espectrometría de masas en tándem, mientras que el hipotiroidismo congénito y la fibrosis quística se detectan a través de fluoroinmunoensaio (AutoDelfia®).

RESULTADOS

Desde 1979 fueron cribados 3.803.313 neonatos para la fenilketonuria, 3.771.171 para el hipotiroidismo congénito, 1.249.175 por espectrometría de masas y 443.756 para la fibrosis quística. Globalmente, se confirmaron 2.130 casos para las enfermedades cribadas, lo que arroja una prevalencia conjunta de 1/1.122 (tabla 1). El hipotiroidismo congénito fue la enfermedad más prevalente, seguida por la deficiencia en la deshidrogenasa de los ácidos grasos de cadena media (MCADD), un trastorno de la β -oxidación de los ácidos grasos que en Portugal presenta una de las más elevadas prevalencias del mundo⁽⁹⁾ (tabla 1).

En las tablas 2 y 3 se presenta la evolución de los datos de los indicadores de monitorización del PNRN

Del análisis de estos datos se observa una disminución muy significativa de la tasa de falsos positivos en el cribado de metabolopatías por masas en 2017, que fue consecuencia de la implementación de las pruebas de segundo nivel para metabolopatías, en concreto el 3-hidroxipropiónico, propionilglicina, metilmalónico, homocisteína total y la separación de isómeros de la C5-carnitina⁽¹⁰⁾. La tasa de falsos positivos para el cribado de la fibrosis quística está en niveles aceptables debido a la estrategia adoptada, donde se utiliza la determinación de la TIR en un abordaje inicial a todos los neonatos y la PAP como prueba de segundo nivel. Por la ley portuguesa, no es posible la utilización de pruebas de biología molecular en el cribado neonatal sin la obtención de un consentimiento informado escrito, por lo que ésta no era una opción para el cribado de la fibrosis quística.

Tabla 2
Evolución de la tasa de falsos positivos en el PNRN.

Año	Neonataos cribados	Falsos positivos			
		Metabolopatías	Hipotiroidismo congénito	Fibrosis quística	Total
2013	82.571	0,19%	0,11%	-	0,30%
2014	83.100	0,22%	0,14%	0,31%	0,67%
2015	85.058	0,24%	0,06%	0,32%	0,62%
2016	87.577	0,23%	0,15%	0,34%	0,72%
2017	86.180	0,11%	0,11%	0,28%	0,50%
2018	86.827	0,10%	0,09%	0,29%	0,48%

Tabla 3
Evolución de la tasa de falsos positivos en el PNRN.

Indicador	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Neonatos nacidos em Portugal	82.787	82.367	85.500	87.093	86.156	86.973
Neonataos cribados	82.571	83.100	85.058	87.577	86.180	86.827
Tasa de cobertura	99,70%	100,90%	99,50%	100,60%	100,00%	99,80%
Casos positivos detectados	60	83	55	84	91	68
Porcentaje de muestras recibidas el primer día despues de la toma	17%	17%	17%	19%	20%	20%
Inicio promedio del tratamiento (días)	10,1	9,9	9,8	9,8	10,2	9,9

Uno de los indicadores más importantes de un programa de cribado es su tasa de cobertura, que en este caso se aproxima al 100%. El PNRN se acercó muy rápido a este valor y desde 1993 se criba a más del 99% de los neonatos nacidos en Portugal. Las tasas de cobertura ligeramente superiores al 100% se justifican porque el recuento de los neonatos cribados se efectúa por la fecha de llegada al laboratorio, no por la fecha de nacimiento. Otro indicador relevante es el promedio de inicio de tratamiento, pues para muchas de las enfermedades cribadas es fundamental iniciar el tratamiento lo antes posible para lograr la mejora clínica del neonato. Considerando la fecha de toma de muestra, el transporte y el tiempo de análisis, un valor cercano a los diez días de vida es considerado óptimo y es consecuencia del esfuerzo de todos los intervinientes en el proceso. Por supuesto, este indicador es muy dependiente del tiempo de toma de la muestra y del tiempo de transporte. Éste se realiza mayoritariamente por correo y nosotros utilizamos como indicador el número de muestras que llegan al laboratorio el día siguiente de la toma, cifra que actualmente se aproxima al 20%. Es claramente un indicador para mejorar, estando previstas medidas de mejora como el empleo de sobres especiales para correo urgente.

La forma de garantizar la calidad analítica en el cribado se refleja en la participación del laboratorio en varios programas externos de calidad, como los del *Center for Disease Control and Prevention* -CDC- (EEUU), UKNEQAS (Reino Unido), RFB (Alemania) y SIMMESN (Italia). Además, el cribado del hipotiroidismo congénito y de la fibrosis quística son acreditados por la norma ISO 15189.

DISCUSIÓN

En el futuro tenemos planteado que comience, en el último trimestre de 2020, un estudio piloto para la drepanocitosis, con el objetivo de

evaluar la realización del cribado de esta enfermedad a nivel nacional de una forma sistemática. Se está igualmente evaluando la posibilidad de estudios piloto para otras enfermedades, como la SCID (inmuno deficiencia combinada severa) o la SMA (atrofia muscular espinal).

Al largo de estos cuarenta y un años, el PNRN se viene caracterizando por su dinamismo en una búsqueda permanente por aumentar su valor en Salud Pública, intentando mejorar sus indicadores e impacto en la sociedad, atento a las recomendaciones internacionales y a las innovaciones tecnológicas y terapéuticas que puedan aportar ventajas en la detección precoz de las enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vilarinho L *et al.* Diagnóstico precoce: resultados preliminares do rastreio metabólico alargado. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 2006. 37(5): p. 6.
2. Vilarinho L, Garcia P, Pinho e Costa P. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: relatório de 2018. 2018, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge: Porto, Portugal.
3. Osorio RV, Vilarinho L, Soares JP. Rastreio nacional da fenilcetonúria, hipotiroidismo congénito e hiperplasia congénita das suprenais. *Acta Med Port*, 1992. 5(3): p. 131-134.
4. Vaz Osório R *et al.* Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - 20 anos de rastreio neonatal. *Arq Med*, 1999. 13: p. 163-168.
5. Vilarinho L *et al.* Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis*, 2010. 33(Suppl 3): p. S133-138.
6. Martins E *et al.* Benefícios do rastreio neonatal nas doenças da beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos. *Nascer e Crescer*, 2009. XVIII(4): p. 6.
7. Martins E *et al.* Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: the clinical relevance of an early

- diagnosis and report of four new cases. *J Inherit Metab Dis*, 2011. 34(3): p. 835-842.
8. Marcão A *et al*. Cystic Fibrosis Newborn Screening in Portugal: PAP Value in Populations with Stringent Rules for Genetic Studies. *Int. J. Neonatal Screen*, 2018. 4(4).
9. Rocha H *et al*. Birth Prevalence of Fatty Acid beta-Oxidation Disorders in Iberia. *JIMD Rep*, 2014. 16: p. 89-94.
10. Rocha H. ¿Qué hay de nuevo en el cribado neonatal de enfermedades metabólicas? *Acta Pediátrica Española*, 2015(73 (suppl)): p. 12-13.

COLABORACIÓN ESPECIAL

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

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

Giancarlo la Marca (1)

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

El autor declara que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

LA REALIDAD ITALIANA

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

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

por la actualización continua de enfermedades susceptibles de cribado.

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

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

NIVELES DE DECISIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

QUÉ ENFERMEDADES DEBEN SER SOMETIDAS A CRIBADO: PRESENTE Y FUTURO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LA SITUACIÓN EN EUROPA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LA SITUACIÓN EN EL RESTO DEL MUNDO

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

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

CRIBADO DEL CÁNCER

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 13 de octubre de 2020
Aceptado: 27 de octubre de 2020
Publicado: 16 de diciembre de 2020

**“EUROPEAN COMMISSION INITIATIVE ON BREAST CANCER”:
RECOMENDACIONES SELECCIONADAS DE CRIBADO
DE CÁNCER DE MAMA DE LAS GUÍAS EUROPEAS(*)**

Zuleika Saz-Parkinson (1), Olga Monteagudo-Piqueras (2), Joaquín Granados Ortega (2), Encarnación Martínez Mondéjar (2) y M^a Vicenta Labrador Cañadas (3)

(1) *European Commission. Joint Research Centre. Ispra. Italia.*

(2) *Servicio de Promoción y Educación para la Salud. Consejería de Salud. Comunidad Autónoma de la Región de Murcia. Murcia. España.*

(3) *Unidad de programas de cribado. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad. Madrid. España.*

Zuleika Saz Parkinson estuvo contratada por la Comisión Europea para coordinar el Grupo de Desarrollo de Guías de la ECIBC.

(*) Financiación: la Comisión Europea financió el desarrollo de las Guías Europeas para el cribado y diagnóstico de cáncer de mama.

La Comisión Europea desea hacer constar que los puntos de vista reflejados en este artículo pertenecen exclusivamente a los autores del mismo.

RESUMEN

Fundamentos: La *European Commission Initiative on Breast Cancer* (ECIBC) ha desarrollado nuevas recomendaciones sobre cribado y diagnóstico de cáncer de mama. El objetivo de este trabajo fue adaptar dichas recomendaciones al castellano con el fin de implementar y garantizar la calidad y el éxito de los programas de cribado de cáncer de mama (PCCM) en todo el territorio español.

Métodos: Las nuevas Guías Europeas sobre Cribado y Diagnóstico de Cáncer de Mama han sido elaboradas por un panel multidisciplinar de expertos y pacientes (*Guidelines Development Group*, GDG). Las recomendaciones que se incluyen se apoyan en revisiones sistemáticas de la evidencia realizadas por un equipo de investigadores del Centro Cochrane Iberoamericano. Para su elaboración se aplicaron las reglas de manejo de conflicto de intereses de la Comisión Europea y se utilizó la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Se utilizaron los marcos de la evidencia a la decisión (EtD) de GRADE para minimizar posibles influencias de intereses en las recomendaciones.

Resultados: Como resultado de las revisiones sistemáticas realizadas, el GDG publicó en la web de la ECIBC una lista de recomendaciones como parte de las guías para el cribado y diagnóstico del cáncer de mama, que fueron traducidas al castellano en este trabajo.

Conclusiones: La adaptación al castellano de las nuevas recomendaciones ayuda a su implementación y a crear un PCCM uniforme en todo el territorio español. Todo ello mejora la toma de decisiones informadas y el éxito de los PCCM.

Palabras clave: Prevención secundaria, Medicina basada en la evidencia, Cáncer de mama, Cribado poblacional, Guía, Evaluación.

ABSTRACT

“European Commission Initiative on Breast Cancer”: Selected Breast Cancer Screening Recommendations from the European Guidelines

Background: The European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) has developed new recommendations on breast cancer screening and diagnosis. The objective of this work was to adapt these recommendations to Spanish in order to implement and guarantee the quality and success of breast cancer screening programmes (PCCM) throughout the Spanish territory.

Methods: The new European Guidelines on Screening and Diagnosis of Breast Cancer have been prepared by a multidisciplinary panel of experts and patients (Guidelines Development Group, GDG). The recommendations included are supported by systematic reviews of the evidence conducted by a team of researchers from the Ibero-American Cochrane Center. For its preparation, the European Commission's conflict of interest management rules were applied and the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology was used. The GRADE evidence-to-decision (EtD) frameworks were used to minimize potential influence of interests on the recommendations.

Results: As a result of the systematic reviews carried out, the GDG published on the ECIBC website a list of recommendations as part of the guidelines for the screening and diagnosis of breast cancer, which were translated into Spanish in this work.

Conclusions: The adaptation to Spanish of the new recommendations helps their implementation and the creation of a uniform PCCM throughout the Spanish territory. All of this improves informed decision making and the success of PCCM.

Key words: Secondary prevention, Breast cancer, Evidence-based medicine, Mass screening, Guideline, Evaluation.

INTRODUCCIÓN

En mujeres, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente y el que mayor número de muertes produce en España⁽¹⁾. En los países de la Unión Europea, la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama antes de los 75 años es del 9%, mientras que en España es de un 7%. Afortunadamente, el cáncer de mama femenino es un tumor de buen pronóstico. Tres de cada cuatro casos son diagnosticados en estadios iniciales (estadios I o II) y sólo un 4% presenta metástasis al diagnóstico. Este adelanto diagnóstico ha sido posible en gran medida gracias a la puesta en marcha de programas poblacionales de detección precoz, los cuales, junto con los avances diagnósticos y terapéuticos, han permitido aumentar la supervivencia de este tumor, que en nuestro país alcanza el 83% a los cinco años del diagnóstico⁽²⁾.

En concreto, los programas poblacionales de detección precoz del cáncer tienen como objetivo reducir la incidencia y/o la mortalidad, en la medida que la detección de la enfermedad en una fase preclínica mejora la efectividad del tratamiento frente a su diagnóstico en fase clínica y, por tanto, en un estadio más avanzado de la enfermedad⁽³⁾. Reducir la morbilidad asociada a la enfermedad y al tratamiento es otro de sus principales objetivos⁽⁴⁾.

La historia del cribado de cáncer de mama en España se remonta al año 1990⁽³⁾, sin embargo, no es hasta el año 2006 cuando se incluyen en la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud⁽⁵⁾. Actualmente, todas las comunidades autónomas (CCAA) cuentan con un programa de cribado de cáncer de mama (PCCM), coordinado a través de la Red de Programas de Cribado de Cáncer y por el Ministerio de Sanidad⁽³⁾.

El PCCM del Sistema Nacional de Salud⁽⁵⁾ consiste en la realización de una mamografía bienal a mujeres de edad comprendida entre los 50 y 69 años de edad, ambos años incluidos. El método de invitación a participar se realiza mediante envío de una carta personalizada al domicilio de residencia habitual, acompañada en muchos casos de un folleto informativo. La información que reciben las mujeres ha de ser accesible, adecuada, completa, comprensible y honesta. Dicha información debe estar basada en la evidencia científica, adaptarse a las necesidades y características individuales de las mujeres y mostrar tanto los beneficios como los efectos adversos del cribado, para que, en base a ella, las mujeres puedan tomar una decisión informada sobre su participación. Además, es imprescindible contar con una alta tasa de participación en el programa para poder alcanzar los objetivos del mismo⁽⁴⁾.

En España el PCCM presenta cierta variabilidad en la estructura y protocolos entre las diferentes CCAA, a pesar de que han utilizado como referencia para su elaboración las guías europeas de garantía de calidad en cribado y diagnóstico de cáncer de mama⁽⁶⁾, elaboradas en el seno de la Comisión Europea. Recientemente, la “*European Commission Initiative on Breast Cancer*” (ECIBC) ha desarrollado nuevas recomendaciones basadas en la última evidencia científica, dado los avances en cáncer de mama y los nuevos desarrollos en la metodología de elaboración de guías⁽⁷⁾, para ayudar a la implementación de los programas de detección precoz de cáncer de mama y garantizar la calidad y el éxito de los mismos en todas sus fases. Dichas recomendaciones, elaboradas por un panel internacional multidisciplinar y coordinadas por el Centro Común de Investigación de la Comisión Europea, van dirigidas a profesionales sanitarios, a responsables de formulación de políticas y a las mujeres

con riesgo promedio de cáncer de mama, entre los 40 y 74 años de edad, consideradas como su población diana^(8,9).

Estas recomendaciones de la Comisión Europea han sido adaptadas al castellano, eliminando la barrera del lenguaje en el acceso a la información. Un lenguaje fácil y comprensible puede ayudar a la implementación de las recomendaciones y a crear un PCCM con contenidos, criterios, tasas de participación, evaluaciones y resultados uniformes en todo el territorio español, mejorando con ello todos los indicadores que favorezcan el éxito de estos programas.

El objetivo de este estudio fue adaptar al castellano y dar a conocer (a la población diana y los profesionales sanitarios) las Guías Europeas para el cribado y diagnóstico de cáncer de mama de la ECIBC, eliminando la barrera del lenguaje.

MATERIAL Y MÉTODOS

En 2008 el Parlamento Europeo lanza la iniciativa ECIBC para el desarrollo de las nuevas Guías Europeas sobre el cribado y diagnóstico de cáncer de mama en base a nueva metodología⁽⁷⁾. Este desarrollo ha seguido los requisitos para guías clínicas fiables del Institute of Medicine⁽¹⁰⁾. Es decir, han sido elaboradas por un panel multidisciplinar de expertos y pacientes (*Guidelines Development Group*, GDG), que han participado en ECIBC de manera voluntaria. Las recomendaciones se apoyan en revisiones sistemáticas de la evidencia realizadas por un equipo de investigadores del Centro Cochrane Iberoamericano, siguiendo los métodos Cochrane^(11,12). Se aplicaron las reglas de manejo de conflicto de intereses de la Comisión Europea (<https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/discover-ecibc/governance/ecibc-working-groups>), coherentes con recomendaciones internacionales, para cada una de las recomendaciones desarrolladas no permitiendo a aquellos miembros del panel con

conflictos de interés votar durante el desarrollo de la recomendación para la cual existía conflicto. Se utilizó la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para el desarrollo de las guías, centrando las preguntas y las recomendaciones de las mismas en resultados importantes para las mujeres, proporcionando la certeza/calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. En particular, se han utilizado los marcos de la evidencia a la decisión (EtD) de GRADE para minimizar la posible influencia de intereses en las recomendaciones^(13,14,15). Estos marcos EtD ayudan a los paneles a utilizar la evidencia de una manera estructurada y transparente para informar de sus decisiones. La ECIBC está comprometida a mantener actualizadas las recomendaciones según vaya publicándose nueva evidencia, habiendo sido ya actualizadas varias recomendaciones desde el comienzo de la iniciativa.

Las recomendaciones se han desarrollado mediante reuniones presenciales y telemáticas, facilitándole al panel toda la documentación (tablas de evidencia, marcos EtD, etc.) con anterioridad para preparar mejor la discusión. Para la dirección de la recomendación (a favor o en contra), al igual que para cada criterio del EtD, se realiza una votación, si no se llega a consenso, utilizándose una simple mayoría para la toma de decisiones. Sin embargo, para determinar si la recomendación es fuerte, es necesaria una mayoría del 80% de votos a favor.

Las recomendaciones se han ido publicando en inglés, en bloques según el tema de la recomendación (cribado, diagnóstico, comunicación, formación) en la página web de la Comisión Europea creada específicamente para ECIBC (<https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines>) a lo largo de estos últimos 4 años, según se iban finalizando. Las recomendaciones van dirigidas tanto a profesionales sanitarios, como decisores

políticos y pacientes/mujeres. La página web muestra, en un lenguaje comprensible, y de manera resumida, las recomendaciones, en formato de pregunta y respuesta. También se proporcionan las consideraciones del panel sobre prioridades de investigación y consideraciones de implementación para destacar la evidencia que necesitan los decisores políticos para tomar mejores decisiones informadas. Además, toda la documentación producida en el desarrollo de cada recomendación (tablas de evidencia, marcos EtD, bibliografía, etc.) se puede descargar en formato pdf.

Todo esto ayuda a que cada país pueda adaptar estas guías europeas a su contexto específico. Por ello, y con el objetivo de favorecer la implementación de las recomendaciones de cribado en España, la información resumida de la web, incluyendo la versión dirigida a mujeres ha sido traducida al castellano asegurándose de que la traducción realmente expresa la intención del GDG al desarrollar estas recomendaciones.

RECOMENDACIONES

Como resultado de las revisiones sistemáticas realizadas, el GDG ha publicado en la web del ECIBC una lista de recomendaciones como parte de las guías para el cribado y diagnóstico del cáncer de mama, en el ámbito de la Unión Europea. A continuación, se muestra la traducción autorizada de una selección de las recomendaciones clave en el área de cribado:

Recomendación 1: El Grupo de Desarrollo de Guías (GDG) de la ECIBC recomienda emplear un programa organizado de cribado para la detección precoz del cáncer de mama en mujeres asintomáticas. Esta es una recomendación fuerte con certeza moderada de la evidencia (tabla 1).

Recomendación 2: En el contexto de un programa organizado de cribado para mujeres asintomáticas y con un riesgo medio de padecer cáncer de mama, para mujeres entre los 45 y 74 años de edad, el GDG sugiere el cribado

Tabla 1
Recomendaciones de la ECIBC para la implementación de los programas de cribado del cáncer de mama mediante mamografía.

Criterios de evaluación	Programa organizado de cribado vs Programa oportunista o no organizado de cribado
Certeza en la evidencia	Moderada
Balance de efectos	A favor de la intervención
Recursos requeridos	Variable
Coste-efectividad	Probablemente favorece la intervención
Equidad	Aumentada
Aceptabilidad	Variable
Factibilidad	Variable
Juicio general	El GDG recomienda emplear un programa organizado de cribado para la detección precoz del cáncer de mama en mujeres asintomáticas.

ECIBC: Iniciativa de la Comisión Europea sobre el Cáncer de Mama; GDG: Grupo de Desarrollo de Guías.

mediante mamografía. Para las mujeres entre los 50 y 69 años de edad es una recomendación fuerte con certeza moderada de la evidencia. Mientras que para los rangos de edad entre los 45 y 49, y los 70 y 74 años de edad, es una recomendación condicional con certeza moderada de la evidencia.

Para determinar la mejor frecuencia de cribado, el Grupo de Desarrollo de Guías (GDG) de la ECIBC comparó entre sí tres intervalos de cribado diferentes (anual, bienal y trienal), para cada rango de edad (45 a 49 años de edad, 50 a 69 y 70 a 74). De lo que han resultado las recomendaciones 3, 4 y 5 que se muestran a continuación.

Recomendación 3: En el contexto de un programa organizado de cribado para mujeres asintomáticas, entre 45 y 49 años de edad y con un riesgo medio de padecer cáncer de mama, el GDG sugiere el cribado mediante mamografía con intervalo bienal o trienal sobre el cribado anual. Siendo ésta una recomendación

condicional con muy baja certeza en la evidencia (tabla 2).

Recomendación 4: En el contexto de un programa organizado de cribado para mujeres asintomáticas, entre 50 y 69 años de edad y con un riesgo medio de padecer cáncer de mama, el GDG sugiere el cribado mediante mamografía con intervalo bienal y recomienda en contra del cribado anual. Siendo estas recomendaciones condicional y fuerte, respectivamente, y ambas con muy baja certeza en la evidencia (tabla 3).

Recomendación 5: En el contexto de un programa organizado de cribado para mujeres asintomáticas, entre 70 y 74 años de edad y con un riesgo medio de padecer cáncer de mama, el GDG sugiere el cribado mediante mamografía con intervalo trienal y no recomienda la mamografía anual, con una recomendación condicional y fuerte, respectivamente, con muy baja certeza en la evidencia para ambas (tabla 4).

Tabla 2
Recomendaciones de la ECIBC sobre los intervalos en el cribado del cáncer de mama en mujeres entre los 45 y 49 años de edad: resumen de las múltiples comparaciones.

Criterios de evaluación	Anual vs Trienal	Trienal vs Bienal	Anual vs Bienal
Certeza en la evidencia	Muy baja	Muy baja	Muy baja
Balance de efectos	Probablemente favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación
Recursos requeridos	Grandes costes	Ahorro moderado	Costes moderados
Coste-efectividad	Probablemente favorece la comparación	Probablemente favorece la intervención	Probablemente favorece la comparación
Equidad	Variable	Variable	Variable
Aceptabilidad	Variable	Variable	Variable
Factibilidad	Variable	Sí, comparado con el bienal	Variable
Juicio general	El GDG considera que el cribado bienal o trienal aporta más ventajas que el cribado anual. A su vez, el cribado bienal probablemente aporte mayores beneficios sobre la salud que el trienal, pero los costes son menores en los programas de cribado trienal, en el contexto de un programa organizado de cribado del cáncer de mama.		
ECIBC: Iniciativa de la Comisión Europea sobre el Cáncer de Mama; GDG: Grupo de Desarrollo de Guías.			

Tabla 3
Recomendaciones de la ECIBC sobre los intervalos en el cribado del cáncer de mama en mujeres entre los 50 y 69 años de edad: resumen de las múltiples comparaciones.

Criterios de evaluación	Trienal vs Bienal	Anual vs Trienal
Certeza en la evidencia	Muy baja	Muy baja
Balance de efectos	Probablemente favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación
Recursos requeridos	Ahorro moderado	Grandes costes
Coste-efectividad	No favorece ni la intervención ni la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación
Equidad	Variable	Variable
Aceptabilidad	Variable	Variable
Factibilidad	Sí, comparado con el bienal	Probablemente no, comparado con el trienal
Juicio general	El GDG considera que el cribado trienal aporta muchas más ventajas que el anual debido principalmente a los mayores daños de un cribado más frecuente. De hecho, el GDG hizo una recomendación fuerte en contra del cribado anual. El cribado trienal tiene menos ventajas que el bienal, aunque el GDG no tenía tanta certeza.	

ECIBC: Iniciativa de la Comisión Europea sobre el Cáncer de Mama; GDG: Grupo de Desarrollo de Guías.

Tabla 4
Recomendaciones de la ECIBC sobre los intervalos en el cribado del cáncer de mama en mujeres entre los 70 y 74 años de edad: resumen de las múltiples comparaciones.

Criterios de evaluación	Anual vs Bienal	Anual vs Trienal	Trienal vs Bienal
Certeza en la evidencia	Muy baja	Muy baja	Muy baja
Balance de efectos	Probablemente favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación
Recursos requeridos	Grandes costes	Costes moderados	Ahorro moderado
Coste-efectividad	Favorece la comparación	Ningún estudio incluido	Probablemente favorece la comparación
Equidad	Variable	Variable	Variable
Aceptabilidad	Probablemente no, comparado con el bienal	Probablemente no, comparado con el trienal	Probablemente sí, comparado con el bienal
Factibilidad	Probablemente no, comparado con el bienal	Probablemente no, comparado con el trienal	Sí, comparado con el bienal
Juicio general	En este rango de edad, y en el contexto de un programa organizado de cribado del cáncer de mama, el GDG considera que tanto el cribado bienal como el trienal tienen ventajas similares, aunque sugiere implementar los programas con intervalo trienal, pero dichas ventajas son superiores a los programas de cribado anual que no se recomiendan.		

ECIBC: Iniciativa de la Comisión Europea sobre el Cáncer de Mama; GDG: Grupo de Desarrollo de Guías.

Recomendación 6: En el contexto de un programa organizado de cribado, para las mujeres asintomáticas y con un riesgo medio de padecer cáncer de mama, el GDG de la ECIBC sugiere el cribado mediante tomosíntesis digital de mama (DBT) o mamografía digital (DM) (recomendación condicional con muy baja certeza en la evidencia), pero desaconseja utilizar la DBT junto a la mamografía digital (recomendación condicional con muy baja certeza en la evidencia) (tabla 5). Dado que el GDG ha emitido una recomendación fuerte a favor del cribado entre los 50 y 69 años de edad, esto se aplicará específicamente a este grupo de edad.

Recomendación 7: Para la detección precoz del cáncer de mama en los programas de cribado por mamografía, el Grupo de Desarrollo de Guías (GDG) de la ECIBC sugiere el uso de la doble lectura (con consenso o arbitraje para las

lecturas discordantes), en lugar de una lectura simple de las mamografías (recomendación condicional con certeza moderada de la evidencia) (tabla 6).

Recomendación 8: En las mujeres asintomáticas, con mamas de alta densidad mamográfica, dentro de un programa organizado de cribado, el GDG sugiere el cribado mediante tomosíntesis digital de mama (DBT) (incluyendo imágenes 2D sintetizadas), o mamografía digital (DM). Siendo ésta una recomendación condicional con muy baja certeza en la evidencia.

Recomendación 9: Para invitar a participar en los programas organizados y poblacionales de cribado a las mujeres asintomáticas, entre los 50 y 69 años de edad, con un riesgo medio de sufrir cáncer de mama (en las cuales el cribado está fuertemente recomendado), el GDG

Tabla 5		
Recomendaciones de la ECIBC sobre la utilización de la Tomosíntesis Digital de Mama y la Mamografía Digital en el cribado del cáncer de mama: resumen de las múltiples comparaciones.		
Criterios de evaluación	DBT vs DM	DBT combinada con DM vs DM
Certeza en la evidencia	Muy baja	Muy baja
Balance de efectos	Probablemente favorece la intervención	No favorece la intervención ni la comparación
Recursos requeridos	Costes moderados	Grandes costes
Coste-efectividad	Probablemente favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación
Equidad	Variable	Variable
Aceptabilidad	Variable	Variable
Factibilidad	Variable	Probablemente no, comparado con el trienal
Juicio general	El GDG sugiere usar tanto la DBT como la DM en los programas organizados de cribado del cáncer de mama, pero no sugiere usar la DBT combinada con DM.	
ECIBC: Iniciativa de la Comisión Europea sobre el Cáncer de Mama; GDG: Grupo de Desarrollo de Guías; DBT: Tomosíntesis Digital de Mama; DM: Mamografía Digital.		

Tabla 6
Recomendaciones de la ECIBC sobre la metodología de lectura de las mamografías en los programas organizados de cribado del cáncer de mama.

Criterios de evaluación	Doble lectura vs Lectura simple
Certeza en la evidencia	Moderada
Balance de efectos	Probablemente favorece la intervención
Recursos requeridos	Variable
Coste-efectividad	Variable
Equidad	Probablemente sin impacto
Aceptabilidad	Sí, comparado con la lectura simple
Factibilidad	Sí, comparado con la lectura simple
Juicio general	El GDG sugiere el uso de la doble lectura (con consenso o arbitraje para las lecturas discordantes) en lugar de una lectura simple de las mamografías, para la detección precoz del cáncer de mama en los programas de cribado por mamografía.

ECIBC: Iniciativa de la Comisión Europea sobre el Cáncer de Mama; GDG: Grupo de Desarrollo de Guías.

recomienda emplear una carta y se sugiere que la carta vaya con la firma de su médico de familia, o con una cita ya concertada, o seguida de un recordatorio mediante llamada telefónica o por escrito. La carta de invitación puede venir también acompañada de un SMS, un correo electrónico o una llamada telefónica automatizada. Se sugiere no utilizar una carta seguida de una entrevista cara a cara y no utilizar una carta seguida de una llamada personalizada.

Recomendación 10: Para informar a las mujeres participantes sobre los riesgos y beneficios del cribado del cáncer de mama, el GDG sugiere emplear alguna herramienta de ayuda para la toma de decisiones, que explique los riesgos y beneficios del cribado. Siendo ésta una recomendación condicional con certeza moderada en la evidencia.

Recomendación 11: Para invitar a participar en los programas de cribado de cáncer de mama a la población vulnerable (mujeres socialmente desfavorecidas, mujeres con discapacidad

intelectual, mujeres que no hablan la lengua nativa), entre los 50 y 69 años de edad, el GDG sugiere emplear estrategias de comunicación dirigida (recomendación condicional, baja certeza en la evidencia), pero no estrategias de comunicación personalizada (recomendación condicional, certeza moderada de la evidencia).

DISCUSIÓN

La ECIBC es una estrategia innovadora para el abordaje preventivo del cáncer de mama basada en evidencia científica y en la toma de decisiones con enfoque multicomponente (política sanitaria, práctica asistencial y de la mujer como población diana). Se establece como una referencia para homogeneizar los PCCM en Europa y mejorar con ello todos los indicadores que favorezcan el éxito de estos programas⁽¹⁶⁾.

Para el establecimiento de estas recomendaciones se ha utilizado una metodología novedosa que ha maximizado el uso de evidencia y minimizado el riesgo de sesgos, aportando toda la información de una manera transparente y

poniéndola a disposición de los usuarios, tanto de los profesionales de la salud como de los decisores políticos y de la ciudadanía.

El uso de los EtDs supone un enfoque sistemático y transparente para tomar decisiones, permite considerar la evidencia relevante no solo para los efectos deseables o indeseables de una intervención, sino también tiene en cuenta los valores y preferencias de las mujeres, los costes, coste-efectividad o los recursos necesarios desde el punto de vista poblacional así como consideraciones de equidad, aceptabilidad y factibilidad de una intervención antes de hacer un balance final y formular una recomendación.

Pensando en poner estas recomendaciones a disposición de la ciudadanía, se han publicado las recomendaciones de una manera atractiva y de fácil acceso en una página web diseñada específicamente para incluir las guías, mediante una serie de preguntas y respuestas, información específica para las mujeres, escrita en un lenguaje claro y comprensible que ayude a tomar decisiones informadas.

De cara a los decisores políticos también se han incluido consideraciones para facilitar la implementación de las recomendaciones que ayudarán a avanzar en la calidad de los programas.

La Comisión Europea tiene el compromiso de mantener estas recomendaciones actualizadas mediante un riguroso sistema de monitorización de la evidencia (<https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/discover-ecibc/methodologies/guidelines-updating>) y actualización si se considera que la nueva evidencia puede tener impacto en el contenido de una recomendación, habiéndose actualizado ya varias recomendaciones en los últimos 2 años.

Esta revisión continua de la evidencia es esencial frente a los nuevos retos que se plantean en los programas de cribado de cáncer de

mama como el cribado personalizado o la utilización de la inteligencia artificial y en los que sigue siendo necesario, incluso más si cabe, contar con guías europeas como base para la toma de decisiones.

No menos importante es la adaptación al castellano, con un lenguaje fácil y comprensible, que ayude a la implementación de las nuevas recomendaciones para avanzar hacia un PCCM con contenidos, criterios, evaluaciones y resultados uniformes en todo el territorio español

AGRADECIMIENTOS

Se agradece enormemente toda la labor realizada para el desarrollo de estas recomendaciones al GDG (<https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines>), al equipo de revisiones sistemáticas del Centro Cochrane Iberoamericano y a los compañeros del "Healthcare Quality team" del JRC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España, 2020. Sociedad Española de Oncología Médica; 2020.
2. López-Abente G, Núñez O, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M. La situación del cáncer en España: Informe 2015. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2015.
3. Asuncion N, Ederia M, Barcos A, Zubizarreta R, Fernández AB, Casamitjana M. Situación del cribado de cáncer de mama en España: características y principales resultados de los programas existentes. En: Castells X, Sala M, Asuncion N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, eds. Descripción del Cribado del Cáncer en España Proyecto DESCRIC. Madrid: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: AATRM 2006/01. p. 31-73.
4. Queiro Verdes T, Cerdá Mota T, España Fernández S, Coord. Información a usuarias sobre el cribado de cáncer en la mujer: Evaluación de la situación actual y establecimiento

de estándares de información basada en la evidencia:

1. Información a usuarias sobre el cribado de cáncer de mama. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: avalia-t Nº. 2007/05-1.
5. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. BOE núm. 222, de 16-9-2006.
6. Perry N, Broeders M, DeWolf C, Törnberg S, Holland R, Von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. 4ª Edición. Luxemburgo: Oficina Oficial de Publicaciones de la Comunidad Europea; 2006.
7. Schünemann HJ, Lerda D, Dimitrova N, Alonso-Coello P, Gräwingholt A, Quinn C *et al*. Methods for Development of the European Commission Initiative on Breast Cancer Guidelines: Recommendations in the Era of Guideline Transparency. *Ann Intern Med*. 2019;171(4):273-280.
8. Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello M, Giorgi Rossi P *et al*. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med*. 2020;172:46-56.
9. European Commission. European guidelines on breast cancer screening and diagnosis [Internet]. Brussels: European Commission; 2006. Disponible en: <https://health-care-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines>. [Citado septiembre de 2020].
10. Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: National Academies Pr; 2011.
11. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 5.1.0). Disponible en: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>. [Citado septiembre de 2020].
12. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J, Harbord R, Takwoingi Y. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy (Version 1.0). Disponible en: <https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/Chapter%2010%20-%20Version%201.0.pdf>. [Citado septiembre de 2020].
13. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, Kersten S, Komulainen J, Kopp IB *et al*. Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines international network: principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines. *Ann Intern Med*. 2015;163:548-553.
14. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl AE, Davoli M *et al*. GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089.
15. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl AE, Davoli M *et al*. GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016; 353:i2016.
16. Deandrea S, Molina-Barceló A, Uluturk A, Moreno J, Neamtii L, Peiró-Pérez R *et al*. Presence, characteristics and equity of access to breast cancer screening programmes in 27 European countries in 2010 and 2014. Results from an international survey. *Prev Med*. 2016; 91:250-263.

ORIGINAL

Recibido: 5 de octubre de 2020
Aceptado: 9 de diciembre de 2020
Publicado: 26 de enero de 2021

IMPLICACIÓN DE LOS PROFESIONALES DE ATENCIÓN PRIMARIA EN EL PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER COLORRECTAL DEL PAÍS VASCO^(*)

Saloa Unanue-Arza (1), Eunáte Arana-Arri (2), Isabel Portillo (3) e Inmaculada Arostegui (4,5,6)

(1) Departamento de Enfermería I, Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU. Leioa, España.

(2) BioCruces-Bizkaia Health Research Institute. Barakaldo, Bizkaia, España.

(3) Programa de Prevención de Cáncer Colorrectal del País Vasco. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Bilbao, España.

(4) Departamento de Matemática Aplicada, Estadística e Investigación Operativa. Facultad de Ciencia y Tecnología. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU. Leioa, España.

(5) Basque Centre for Applied Mathematics -BCAM-. Bilbao, España.

(6) Red de Investigación en Servicios Sanitarios y Enfermedades Crónicas – REDISSEC. Barakaldo, España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

(*) Financiación: Este estudio fue financiado por el Departamento de Educación, Política Lingüística y Cultura del Gobierno Vasco (IT1294-18) y programa BERC 2018-2021; el Ministerio de Economía y Competitividad de España MINECO y FEDER (MTM2016-74931-P); y el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España (BCAM acreditación Severo Ochoa SEV-2017-0718).

El trabajo de SUA fue apoyado por la Universidad del País Vasco UPV/EHU a través del programa GAITUZ. El convenio de financiación aseguró la independencia de los autores en el diseño del estudio, la interpretación de los datos, la redacción y la publicación de este manuscrito.

RESUMEN

Fundamentos: El Gobierno Vasco (España) aprobó en 2008 un programa de detección del cáncer colorrectal de base poblacional en Atención Primaria. Se ha logrado una cobertura del 100% con una tasa de participación media del 68,4%. Los profesionales de medicina y enfermería desempeñan un papel fundamental en su implementación. El objetivo fue describir las características, implicación y actitudes de los profesionales de la salud que implementan el programa.

Métodos: Estudio descriptivo transversal a personal de medicina y enfermería entre mayo y junio de 2016. Se diseñó un cuestionario en línea ad-hoc. Los datos incluían información sociodemográfica y preguntas relativas a su implicación en el programa.

Resultados: 1.216 profesionales de la salud respondieron al cuestionario (50,7% medicina y 49,3% enfermería). El 78% eran mujeres. El 75,8% consideró que el programa era muy importante, aunque se encontraron diferencias entre profesionales de medicina y de enfermería. El 89% asistió a formación y el 34% a jornadas científicas sobre el cribado por lo menos una vez. Se observaron diferencias entre médicos y profesionales de la enfermería en cuanto a la asistencia a formación y jornadas y en la importancia que daban al programa.

Conclusiones: Existe un alto nivel de participación de los profesionales de la atención primaria de la salud en el programa y lo consideran muy importante. Las diferencias entre los profesionales en cuanto a su opinión y experiencia deben ser tenidas en cuenta en el diseño de los programas, ya que son ellos los que tienen un contacto más estrecho con la población.

Palabras clave: Neoplasias colorrectales, Detección precoz del cáncer, Atención primaria de salud, Médicos generales, Enfermeras y enfermeros, Cribado.

ABSTRACT

Involvement of the Primary Healthcare professionals in the Colorectal Cancer Screening Programme of the Basque Country

Background: The Basque Government (Spain) approved a population based Colorectal Cancer Screening Programme in 2008 with its base on Primary Healthcare. Since then, a coverage of 100% of the population and an average participation rate of 68.4% have been achieved. General Practitioners and nurses play a central role on its implementation. The aim of this work was to describe the characteristics, involvement and attitudes of the health professionals that implement the programme.

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted in Primary Healthcare to general practitioners and nurses between May and June of 2016. An ad-hoc online questionnaire was designed. The data included socio-demographic information and questions regarding their involvement on the programme.

Results: 1,216 health professionals answered the questionnaire, 50.7% were general practitioners and 49.3% nurses. 78% of the responders were women. The 75.8% considered the programme very important although differences were found between general practitioners and nurses. The 89% of the professionals attended training and 34% scientific workshops about screening at least once. There were differences between general practitioners and nurses on the attendance to the training and importance they give to the programme, and on their participation on workshops.

Conclusions: There is a high level of involvement of Primary Healthcare professionals in the programme as they consider it very important; this could be one of the keys for its success. The differences between professionals on their opinion and experience should be taken into account on its design, as they are the ones with a closer contact with the population.

Key words: Colorectal cancer, Early detection of cancer, Primary healthcare, General practitioner, Nurse, Screening.

Cita sugerida: Unanue-Arza S, Arana-Arri E, Portillo I, Arostegui I. Implicación de los profesionales de atención primaria en el programa de detección precoz de cáncer colorrectal del País Vasco. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 26 de enero e202101012.

Correspondencia:
Saloa Unanue Arza
Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea
Facultad de Medicina y Enfermería
Campus de Bizkaia
Sarriena auzoa, z/g
48940 Leioa, España
saloa.unanue@ehu.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más frecuentemente diagnosticado en el mundo, y la cuarta causa de mortalidad general⁽¹⁾. La Organización Mundial de la Salud recomienda programas de detección del CCR para reducir las tasas de mortalidad⁽²⁾ de hasta un 15%⁽³⁾. Entre 2000 y 2012 se diagnosticaron 23.191 casos de CCR en el País Vasco y fue el segundo tumor más frecuente⁽⁴⁾.

El Consejo Europeo hizo un llamamiento en 2003 a los países miembros para que implementaran programas de detección de cáncer de mama, de cuello uterino y colorrectal⁽⁵⁾. El Sistema Nacional de Salud español introdujo esa recomendación a nivel poblacional en 2009 (rango de edad de 50 a 69 años), utilizando un análisis de sangre oculta en heces cada dos años para los individuos con riesgo bajo o moderado⁽⁶⁾, y en 2014 el cribado poblacional de CCR se incorporó a la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud⁽⁷⁾.

El Gobierno Vasco aprobó el programa de Cribado Poblacional de CCR (CPCCR) en 2008⁽⁸⁾ y en 2014 se alcanzó una cobertura poblacional del 100%. Se invitó a participar a un total de 924.426 personas y la tasa media de participación (68,4%)⁽⁸⁾ fue superior a la establecida como deseable en las directrices europeas⁽⁹⁾.

Existen múltiples factores relacionados con el sistema de salud que pueden influir en la decisión de las personas de participar en los CPCCR, como el contacto con el personal sanitario, la recomendación de los médicos, los programas organizados, el tipo de examen, etc^(10,11,12). Concretamente, Chapple *et al* en un estudio cualitativo, llegaron a la conclusión de que la participación de los médicos generales,

alentando a sus pacientes a participar en el programa sin ejercer presión, podría aumentar la tasa de participación⁽¹³⁾.

En el CPCCR, tanto el personal de enfermería (PE) como el personal médico (PM) informa a los pacientes sobre sus beneficios y la técnica de recogida de muestras. Cuando el resultado de la prueba es positivo, el PM prescribe una colonoscopia y el PE da las instrucciones sobre la preparación para la colonoscopia y los cuidados posteriores. Ambos profesionales están a disposición de los pacientes durante todo el proceso para resolver sus dudas y ayudarles en la toma de decisiones.

Las directrices europeas destacan la importancia de la formación de los profesionales que implementan estos programas de cribado y recomiendan la realización de actividades de formación previas a la implementación⁽¹⁴⁾. En el CPCCR se organizaron sesiones voluntarias de formación antes de la implementación en cada Centro de Atención Primaria (AP) para enfermeras, médicos de familia y personal administrativo. Además, se organizan periódicamente jornadas científicas y se invita a todos los profesionales de la salud que participan en el CPCCR. Disponen también de una plataforma en línea como herramienta de formación complementaria, con información sobre el programa y otras herramientas educativas.

El objetivo de este trabajo fue describir las características y la implicación de los médicos de familia (MF) y los profesionales de la enfermería que implementan el CPCCR en AP, incluida su participación en las actividades de formación y su actitud hacia el programa. De hecho, son ellos quienes están en contacto con los participantes durante todo el proceso de cribado, desde la primera invitación hasta la comunicación de los resultados de la prueba de cribado o confirmación.

El objetivo secundario del estudio fue explorar las diferencias por sexo, categoría profesional y edad.

SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño y contexto. Estudio descriptivo transversal que se llevó a cabo en todos los centros AP de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud (España) entre mayo y junio de 2016.

Participantes. Todos los profesionales de la salud que participaron en el PCCR, tanto profesionales de la enfermería como MF, fueron invitados a participar voluntariamente. Todos los profesionales que rellenaron más del 50% del cuestionario fueron incluidos en el estudio. La distribución de los datos faltantes de cuestionarios incompletos se consideró aleatoria.

El cuestionario. Se diseñó un cuestionario online *ad hoc* en los dos idiomas oficiales del País Vasco (español y euskera). El cuestionario incluía información sociodemográfica (edad, sexo), experiencia laboral (experiencia como médico de familia/enfermera, experiencia en AP y estabilidad en el lugar de trabajo); e información sobre la participación de los profesionales en el programa (asistencia a actividades de formación y jornadas, conocimiento y uso de la plataforma en línea y la importancia que tenía el programa para ellos). Se extrajo información adicional de bases de datos institucionales sobre los profesionales como el centro de salud (CS) donde trabajaban, experiencia en AP, contrato de trabajo y tasa de participación en el CPCCR del centro en el que trabajan.

Análisis de datos. La muestra se describió utilizando frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y medias y desviaciones estándar (DE) para las variables continuas. Las diferencias en las tasas de respuesta se calcularon por sexo, edad, categoría profesional y tiempo de trabajo en AP. Se comparó la participación del centro de AP al que pertenecían

los profesionales con la tasa media de participación en el País Vasco⁽⁸⁾. Se realizó un análisis univariante entre las variables categóricas mediante el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, en función de los recuentos de celdas. Para analizar la diferencia en la tasa de respuesta por edad se utilizaron las pruebas de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, ya que la edad no tenía una distribución normal. Los intervalos de confianza (IC) se calcularon con un nivel de confianza del 95% y todos los resultados se consideraron estadísticamente significativos para $P < 0,05$. Se realizó una regresión logística múltiple con las variables significativas, asistencia a formación y a las jornadas científicas. Para analizar la discriminación se utilizó el área bajo la curva ROC y para analizar si el modelo estaba bien calibrado se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow. El análisis se realizó utilizando SPSS 24.0.

Consideraciones éticas. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del País Vasco (CEIC-E), perteneciente al Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco (España), de acuerdo con la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (Gobierno de España), los Principios Éticos de la Declaración de Helsinki y otros principios éticos aplicables (Código interno: PI2014118). Todos los participantes recibieron información sobre el objetivo del estudio y dieron su consentimiento informado rellenando el cuestionario.

RESULTADOS

Fueron un total de 1.286 profesionales quienes respondieron el cuestionario, 616 (51%) de PM y 600 (49%) PE. Las tasas de respuesta fueron del 34,4% y el 23,9% respectivamente.

En la **tabla 1** se muestran las características generales de los profesionales de la salud. La mayoría de los encuestados eran mujeres (78%), tenían un puesto de trabajo fijo (79%)

Tabla 1
Características generales de la muestra.

Variables		Total N=1.216	Personal médico N = 616 (50,7%)	Enfermeras N = 600 (49,3%)	p ⁽¹⁾
Sexo	Mujer	951 (78,2)	398 (64,6)	553 (92,2)	<0,001
	Hombre	265 (21,8)	218 (35,4)	47 (7,8)	
Edad: media (DE)		51,3 (9,3)	52,3 (8,48)	50,16 (10,05)	<0,001
Centro de AP	Medio-Grande (areas urbanas)	1.104 (90,8)	562 (91,2)	542 (90,3)	0,587
	Pequeño (areas Rurales)	112 (9,2)	54 (8,8)	58 (9,7)	
Tipo de contrato	Fijo	956 (78,8)	478 (77,6)	478 (79,7)	0,178
	No fijo	257 (21,2)	135 (21,9)	122 (20,3)	
Tasa de participación en el CPCCR del Centro de Salud	< Media del País Vasco (68,4%)	431 (35,4)	217 (35,2)	214 (35,7)	0,873
	≥ Media del País Vasco (68,4%)	785 (64,6)	399 (64,8)	386 (64,3)	
Experiencia en AP	< 20 años	660 (54,4)	260 (42,3)	400 (66,9)	<0,001
	≥ 20 años	553 (45,6)	355 (57,7)	198 (33,1)	
Horarios del Centro de Salud	08:00-15:00	579 (47,7)	279 (45,4)	300 (50,1)	<0,001
	08:00-20:00	474 (39,1)	277 (45,1)	197 (32,9)	
	08:00-17:00	69 (5,7)	37 (6,0)	32 (5,3)	
	Otros	91 (7,5)	21 (3,4)	70 (11,7)	
Turno de trabajo	Mañana	829 (70,3)	412 (68,8)	417 (71,9)	0,213
	Tarde	307 (26,0)	160 (26,7)	141 (25,3)	
	Jornada partida	43 (3,6)	27 (4,5)	16 (2,8)	
Horario rotatorio	No rotatorio	889 (78,4)	423 (71,8)	466 (85,5)	<0,001
	Rotatorio	245 (21,6)	166 (28,2)	79 (14,5)	

Se muestran las frecuencias y los porcentajes, excepto para la edad (media y desviación estándar); Los porcentajes totales corresponden a la totalidad de la muestra, mientras que los porcentajes de las columnas corresponden a cada grupo; Abreviaturas: Desviación Estándar (DE), Programa de cribado poblacional de cáncer colorrectal (CPCCR), Atención Primaria (AP); (1) La P es para la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, excepto para la edad en la que se realizó la prueba de Mann-Whitney.

y trabajaban exclusivamente en turno de mañana (70%) y su edad media era de 51 años (DE=9,3). El 54% tenían menos de 20 años de experiencia y el 48% trabajaban en un centro abierto de 8 a 15 horas. El 65% de los encuestados pertenecían a centros con mayor participación en el programa que la media del Servicio Vasco de Salud. Los encuestados se clasificaron por categoría (PE y PM). Las diferencias entre ellos fueron estadísticamente significativas en

cuanto al sexo, edad, tiempo de trabajo en AP, horario de centro donde trabajaban y si el horario era rotatorio (mañana/tarde). En cuanto a la tasa de participación en el CPCCR de sus centros de AP, no hubo diferencias significativas por sexo, edad, tiempo de trabajo o categoría.

En la **tabla 2** se resume la opinión de los profesionales sobre el programa y su participación en la formación. La mayoría de ellos

Tabla 2
Importancia que los profesionales sanitarios otorgan al CPCCR y asistencia a formación.

Variables		Importancia					Formación			
		N	No importante	Importante	Muy importante	P ⁽¹⁾	N	Nunca	Una o más veces	P ⁽¹⁾
Total		1.200	16 (1,3)	274 (22,8)	910 (75,8)	-	1.189	173 (14,6)	1.016 (85,4)	-
Sexo	Hombre	1.200	5 (1,9)	59 (22,7)	196 (75,4)	0,606	1.189	21 (8,0)	240 (92,0)	0,001
	Mujer		11 (1,2)	215 (22,9)	714 (76,0)			152 (16,4)	776 (83,6)	
Categoría profesional	PM	1.200	5 (0,8)	173 (28,5)	428 (70,6)	< 0,001	1.189	69 (11,4)	536 (88,6)	0,002
	Enfermera		11 (1,9)	101 (17,0)	482 (81,1)			104 (17,8)	480 (82,2)	
Experiencia en el centro de AP	< 20 años	1.197	11 (1,7)	158 (24,2)	483 (74,1)	0,203	1.186	135 (21,1)	506 (78,9)	< 0,001
	≥ 20 años		5 (0,9)	115 (21,1)	425 (78,0)			38 (7,0)	507 (93,0)	
Edad: media (DE)		1.200	47,5 (12,4)	50,6 (9,2)	51,5 (9,3)	0,126	1.189	44,1 (11,2)	52,54 (8,3)	< 0,001

Se muestran las frecuencias y los porcentajes de las filas, excepto para la edad, en la que se muestran la media y la desviación estándar; Abreviaturas: Personal médico (PM), Desviación estándar (DE), Programa de cribado poblacional de cáncer colorrectal (CPCCR), Atención Primaria (AP); (1) La P es para la prueba de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, excepto para la edad en la que se realizó la prueba de Mann-Whitney.

consideraron el CPCCR “muy importante” o “importante” (76% y 22%, respectivamente) y la diferencia fue estadísticamente significativa entre PM y PE (“muy importante” para el 71% y 81% respectivamente ($P<0,001$)). Las diferencias por sexo, edad y experiencia laboral no fueron estadísticamente significativas.

También hubo diferencias significativas en cuanto a su participación en la formación por sexo, edad, categoría laboral y experiencia laboral. De hecho, el 92% de los hombres asistió a las actividades de formación al menos una vez, mientras que el porcentaje de mujeres fue del 84% ($P=0,001$); la edad media fue mayor para los asistentes que para los que nunca asistieron (52,5; IC del 95% (52,0-53,0) y 44,1; IC del 95% (42,4-45,8)) ($P<0,001$). El porcentaje de profesionales sanitarios que nunca asistieron a las actividades de formación fue del 11% para el PM y del 18% para los profesionales de enfermería ($P=0,002$); y los profesionales tenían más de 20 años de experiencia en AP participaron en una mayor proporción en la formación

que los que tenían una experiencia menor de 20 años (93% frente a 79%) ($P<0,001$).

En cuanto a las jornadas científicas, el 63% de los profesionales las conocía y el 34% había asistido alguna vez (tabla 3). Si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a si los profesionales estaban informados sobre ellas (64% del PM y 62% del PE las conocían), las diferencias en la asistencia fueron estadísticamente significativas, más PE que PM había acudido (40% frente a 29%) ($P<0,001$). Las diferencias por edad fueron estadísticamente significativas tanto en el conocimiento como en la asistencia ($P<0,001$); en promedio, las personas que las conocían y asistían eran alrededor de tres años mayores que las personas que no las conocían o no asistían (49,0 frente a 52,6 y 50,2 frente a 53,4 respectivamente). Aunque los profesionales con más de 20 años de experiencia en AP conocían estas jornadas en una proporción significativamente mayor que los que tenían una experiencia más corta (67% frente a 60%) ($P=0,014$), no hubo

Tabla 3
Conocimiento sobre las jornadas científicas y asistencia.

Variables		Conocimiento de las jornadas científicas				Asistencia a las jornadas científicas			
		N	No	Sí	P ⁽¹⁾	N	Nunca	Una o más veces	P ⁽¹⁾
Total		1.214	452 (37,2)	762 (62,8)	-	1.065	700 (65,7)	365 (34,3)	-
Sexo	Hombre	1.214	94 (35,5)	171 (64,5)	0,503	1.065	159 (64,9)	86 (35,1)	0,755
	Mujer		358 (37,7)	591 (62,3)			541 (66,0)	279 (34,0)	
Categoría profesional	PM	1.214	224 (36,4)	392 (63,6)	0,525	1.065	411 (70,6)	171 (29,4)	<0,001
	Enfermera		228 (38,1)	370 (61,9)			289 (59,8)	194 (40,2)	
Experiencia en el centro de AP	< 20 años	1.211	266 (40,4)	393 (59,6)	0,014	1.063	387 (68,1)	181 (31,9)	0,080
	≥ 20 años		185 (33,5)	367 (66,5)			312 (63,0)	183 (37,0)	
Edad: media (DE)		1.065	49,0 (10,3)	52,6 (8,4)	<0,001	1.065	50,2 (9,8)	53,4 (7,8)	<0,001

Se muestran las frecuencias y los porcentajes de las filas, excepto para la edad, en la que se muestran la media y la desviación estándar; Abreviaturas: Personal médico (PM), Desviación estándar (DE), Atención Primaria (AP); (1) La P es para la prueba de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, excepto para la edad en la que se realizó la prueba de Mann-Whitney.

una diferencia significativa en la asistencia entre ellos ($P=0,08$). Las diferencias en el conocimiento y la asistencia no fueron significativas por sexo.

Los resultados sobre si los profesionales conocían la plataforma online y su uso se muestran en la **tabla 4**, el 81% de los profesionales conocía la plataforma y el 82% la había utilizado alguna vez. No hubo diferencias significativas por categoría profesional (79% del PM y 82% del PE, $P=0,137$), ni en la utilización (80% frente a 84% respectivamente, $P=0,101$). Los profesionales que conocían la plataforma eran significativamente mayores que los que no la conocían (las edades medias eran 51,8 y 49,3 años respectivamente) ($P<0,001$); y el patrón era el mismo entre los que la utilizaban y los que no lo hacían (las edades medias eran 51,7 y 50,2, respectivamente, $P=0,037$). Las diferencias en cuanto a si conocían o habían utilizado la plataforma en línea no fueron significativas ni por sexo y ni por experiencia laboral.

Las diferencias por sexo se analizaron para cada variable en general y por categoría (PE y PM). En general, fueron estadísticamente significativas para el tipo de contrato (mayor estabilidad en hombres), la experiencia en AP (los hombres tenían mayor experiencia), el horario de trabajo (mañana o jornada partida para los hombres vs. mañana o tarde para las mujeres) y la asistencia a la formación (los hombres asistían más).

Las únicas diferencias significativas por sexo para el PM fueron en la asistencia a la formación (los hombres asistían más) (**figura 1**) y la importancia que se da al CPCCR (más importante para las mujeres) (**figura 2**). No hubo diferencias significativas por sexo entre el PE.

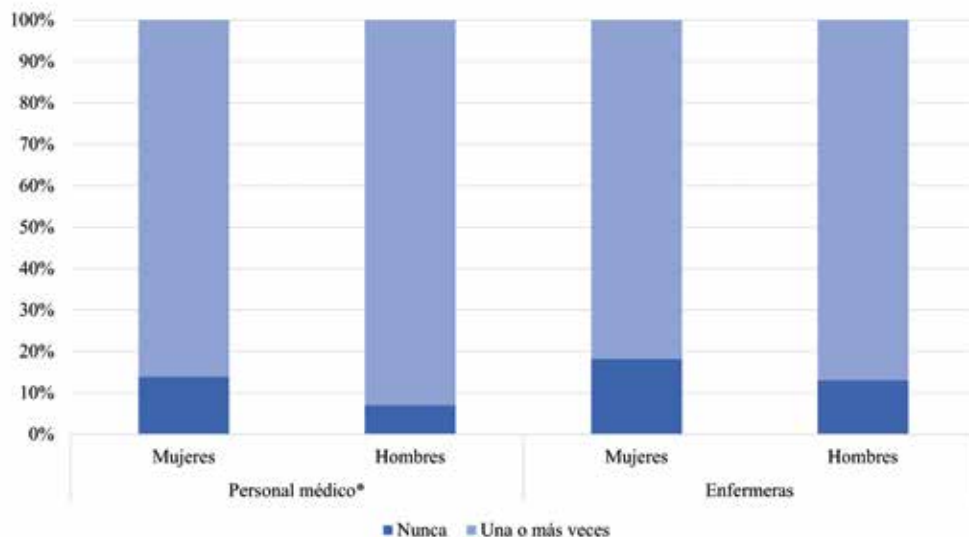
La regresión logística múltiple sólo mostró una asociación significativa entre la edad y la categoría profesional en la asistencia a las jornadas científicas. El PM asistía más a los talleres que el PE de la misma edad ($OR=1,78$, IC del 95% (1,37-2,31)) y la probabilidad de

Tabla 4
Conocimiento y uso de los recursos *online*.

Variables		Conocimiento sobre los recursos <i>online</i>				Uso de los recursos <i>online</i>			
		N	No	Sí	P ⁽¹⁾	N	Nunca	Una o más veces	P ⁽¹⁾
Total		1.207	235 (19,5)	972 (80,5)	-	1.056	189 (17,9)	867 (82,1)	-
Sexo	Hombre	1.207	47 (17,8)	217 (82,2)	0,439	1.056	41 (17,7)	190 (82,3)	0,947
	Mujer		188 (19,9)	755 (80,1)			148 (17,9)	677 (82,1)	
Categoría profesional	PM	1.207	129 (21,1)	481 (78,9)	0,137	1.056	104 (19,8)	420 (80,2)	0,101
	Enfermera		106 (17,8)	491 (82,2)			85 (16,0)	447 (84,0)	
Experiencia en el centro de AP	< 20 años	1.204	108 (18,7)	470 (81,3)	0,482	1.054	108 (18,7)	470 (81,3)	0,482
	≥ 20 años		81 (17,0)	395 (83,0)			81 (17,0)	8395 (83,0)	
Edad: media (DE)		1.207	49,3 (9,9)	51,8 (9,2)	< 0,001	1.056	50,2 (9,5)	51,7 (9,3)	0,037

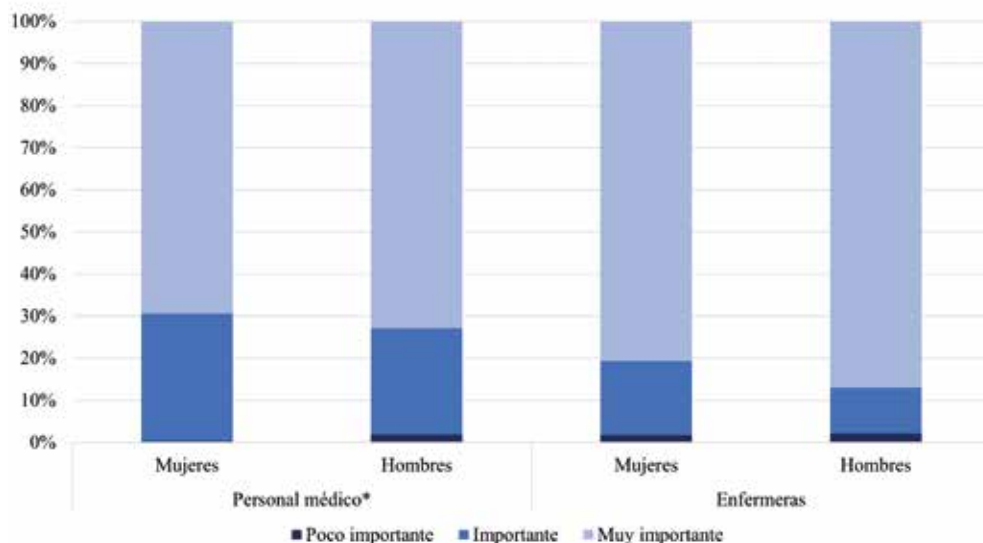
Se muestran las frecuencias y los porcentajes de las filas, excepto para la edad, en la que se muestran la media y la desviación estándar; Abreviaturas: Personal médico (PM), Desviación estándar (DE), Atención Primaria (AP); (1) La P es para la prueba de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, excepto para la edad en la que se realizó la prueba de Mann-Whitney.

Figura 1
Diferencias en la formación a la que asiste personal médico y de enfermería por sexo.



* Diferencias estadísticamente significativas.

Figura 2
Diferencias en la importancia que otorgan al CPCCR el personal médico y enfermeras por sexo.



* Diferencias estadísticamente significativas.

asistir aumentaba con la edad, un 5% por año, en la misma categoría (OR=1,05, IC del 95% (1,03-1,06)) (tabla 5). El área bajo la curva ROC del modelo fue de 0,658 (IC 95% (0,612-0,704) $P < 0,001$) y la prueba de Hosmer-Lemeshow mostró que el modelo estaba adecuadamente calibrado ($P = 0,402$).

Tabla 5
Análisis multivariante de la asistencia a las jornadas científicas.

Variables	Beta	DE	P	OR	IC95 %
PM	0,577	0,133	<0,001	1,781	(1,371–2,313)
Enfermeras	-	-	-	-	-
Edad (años)	0,044	0,008	<0,001	1,045	(1,029–1,061)

Abreviaturas: Personal médico (PM), Desviación Estándar (DE), Odds-Ratio (OR), Intervalo de Confianza (IC).

DISCUSIÓN

En este estudio se han descrito las características y la participación del PM y enfermeras en el CPCCR basadas en una amplia muestra de profesionales sanitarios que participan en su implementación. La importancia que estos profesionales dan al CPCCR, la mayor participación en jornadas científicas y el conocimiento de la plataforma en línea entre el PE era mayor que entre en PM, mientras que la tasa de participación en la formación era significativamente mayor para el PM. Aunque las diferencias por sexo no fueron significativas en general, los profesionales de mayor edad estaban más implicados en el CPCCR. La mayor experiencia en AP también se relacionó con una mayor participación y asistencia a las actividades de formación, jornadas científicas y a la utilización de recursos.

La implementación del CPCCR pivota en AP y, por lo tanto, la implicación del personal de AP es esencial para garantizar su éxito. De hecho, la recomendación de profesionales de AP es predictora de la participación en los programas de cribado de CCR^(15,16). Concretamente, tener la oportunidad de consultar y debatir sobre el cribado de CCR se asocia con una mayor tasa de participación, mientras que los pacientes identifican la ausencia de esta oportunidad o recomendación como una barrera para participar^(17,18,19).

El PE desempeña un papel muy importante en el asesoramiento sanitario como parte de la implementación de los programas de cribado. De hecho, tanto el PE como el PM forman un equipo que goza de un nivel alto de confianza por parte de los pacientes. Lafata *et al*⁽²⁰⁾ concluyeron que el asesoramiento de su médico/médica de familia no sólo aumenta las probabilidades de que los pacientes participen en el programa de cribado, sino que también mejora la adherencia⁽²¹⁾. De hecho, Peterson *et al* establecieron que la comunicación entre el profesionales sanitarios y pacientes, más allá de una simple recomendación, es un factor necesario para el cumplimiento óptimo del programa de cribado⁽²²⁾. Además, la calidad y profundidad del debate entre el paciente y profesional desempeña un papel muy importante en la decisión del paciente de participar o no⁽²²⁾.

Con respecto a la formación que reciben los profesionales sanitarios, una capacitación adecuada de los profesionales de la salud en actividades preventivas, como la detección, es necesaria y pertinente también en el CRC, de modo que conozcan los principios del cribado⁽²³⁾.

La principal limitación de este estudio es no poder comprobar el nivel de adquisición de conocimiento y competencias relacionados con el cribado, aun habiendo recibido formación, y sería necesario diseñar herramientas para medir estos parámetros para poder establecer relación

con las tasas de participación de las personas invitadas. Por otro lado, no es posible asociar los resultados del programa a las características de profesionales concretos, ya que los pacientes interactúan también con otros miembros del equipo de Atención Primaria, familia, amigos, etc. Sin embargo, creemos que los resultados de esta investigación podrían ayudar a quienes diseñan estos programas para mejorar la formación y adecuarla a los diferentes perfiles profesionales (categoría, experiencia...). Una limitación adicional fue la baja tasa de respuesta. Aunque el cuestionario era corto y sencillo, se envió al correo electrónico profesional y debía completarse necesariamente en el lugar de trabajo, lo que pudo ser un inconveniente para participar. No obstante, las tasas de respuesta en las encuestas por Internet suelen ser bajas, especialmente en las que participan profesionales de la salud^(24,25,26,27). Sin embargo, nuestros resultados pueden ser un primer paso para evaluar la medida en que los profesionales determinan la participación de las personas invitadas en los programas de cribado y su éxito, aunque las diferencias en el diseño de los programas de cribado y las características del sistema sanitario pueden limitar la generalización de estos resultados.

Teniendo en cuenta la influencia de la edad de los profesionales en su implicación, sería interesante diseñar futuras intervenciones dirigidas a los profesionales jóvenes, especialmente a aquellos que no tienen estabilidad laboral sabiendo que las sesiones multidisciplinarias mejoran la comunicación entre los profesionales⁽¹⁴⁾, y deberían centrarse en el papel de cada profesional, pero haciendo hincapié en la importancia del trabajo multidisciplinar.

En resumen, el CPCCR ha alcanzado altos niveles de participación en la que pueden influir diversos factores, incluyendo a los profesionales de la salud. De hecho, tanto el PE como el PM tiene un papel fundamental en la implementación

de este programa. Muestran un alto nivel de implicación, además de considerar que el programa es importante participan activamente en actividades de formación o jornadas científicas que son voluntarias. Con respecto a la importancia que los profesionales creen que tiene el programa, el PE lo considera muy importante en un porcentaje mayor que el PM aunque son estos últimos quienes acuden con mayor frecuencia a las actividades de formación.

Teniendo todo esto en cuenta, las características del PE y PM deberían tenerse en cuenta en el diseño de las actividades de formación sobre programas de cribado y en la evaluación de estos programas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J *et al*. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-1403. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>
2. World Health Organization. Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes. World Health Organization; 2007. [Accessed 5/12/2019] Available from: <https://www.who.int/cancer/modules/en/>
3. Hewitson P, Glasziou Paul P, Irwig L *et al*. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;1:CD001216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001216.pub2>
4. Gil L, de Castro V, Molinuevo A *et al*. Supervivencia de Cáncer en la Comunidad Autónoma Vasca 2000-2012. Department of Health, Basque Government. 2018.
5. Report from the commission to the European parliament, the council, the European economic and social committee and the committee of the regions. Implementation of the Communication from the Commission, from 24 June 2009, on Action Against Cancer: European Partnership [COM (2009) 291 final] and Second Implementation Report on the Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC).
6. Spanish Ministry of Health and Social Policy. Cancer Strategy of the Spanish National Health System. Ministry of Health and Social Policy; 2010.
7. Boletín Oficial del Estado. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. BOE núm. 269, de 6-11-2014.
8. Idígoras I, Arrospe A, Portillo I *et al*. Evaluation of the colorectal cancer screening Programme in the Basque Country (Spain) and its effectiveness based on the Miscan-colon model. *BMC Public Health* 2017;18:78. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4639-3>
9. Moss S, Ancelle-Park R, Brenner H. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition Evaluation and interpretation of screening outcomes. *Endoscopy* 2012;44:SE64. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1309788>
10. Power E, Miles A, Von Wagner C *et al*. Uptake of colorectal cancer screening: System, provider and individual factors and strategies to improve participation. *Future Oncology* 2009;5:1371-1388. <https://doi.org/10.2217/fon.09.134>
11. Van Dam L, Korfage IJ, Kuipers EJ *et al*. What influences the decision to participate in colorectal cancer screening with faecal occult blood testing and sigmoidoscopy? *Eur J Cancer* 2013;49:2321-2330. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.03.007>
12. Wools A, Dapper EA, de Leeuw JR. Colorectal cancer screening participation: A systematic review. *Eur J Public Health* 2016;26:156. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckv148>
13. Chapple A, Ziebland S, Hewitson P *et al*. What affects the uptake of screening for bowel cancer using a faecal occult blood test (FOBT): a qualitative study. *Soc Sci*

Med 2008;66:2425-2435. <https://doi.org/10.1016/j.socsci-med.2008.02.009>

14. Steele RJ, Rey J, Lambert R. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition. Professional requirements and training. Endoscopy. 2012;44:SE115. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1309796>

15. Seeff LC, Nadel MR, Klabunde CN *et al.* Patterns and predictors of colorectal cancer test use in the adult U.S. population. Cancer 2004;100:2093-2103. <https://doi.org/10.1002/cncr.20276>

16. Klabunde CN, Vernon SW, Nadel MR *et al.* Barriers to Colorectal Cancer Screening: A Comparison of Reports from Primary Care Physicians and Average-Risk Adults. Med Care. 2005;43:939-944. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000173599.67470.ba>

17. Guessous I, Dash C, Lapin P, Doroshenk M, Smith RA, Klabunde CN. Colorectal cancer screening barriers and facilitators in older persons. Prev Med. 2010;50:3-10. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2009.12.005>

18. Beydoun HA, Beydoun MA. Predictors of colorectal cancer screening behaviors among average-risk older adults in the United States. Cancer Causes Control. 2008;19:339-359. <https://doi.org/10.1007/s10552-007-9100-y>

19. Weiss JM, Smith MA, Pickhardt PJ *et al.* Predictors of colorectal cancer screening variation among primary-care providers and clinics. Am J Gastroenterol. 2013;108:1159-1167. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.127>

20. Lafata JE, Cooper G, Divine G *et al.* Patient-physician colorectal cancer screening discussion content and patients' use of colorectal cancer screening. Patient Educ Couns. 2014;94:76-82. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2013.09.008>

21. Zapka JG, Puleo E, Vickers-Lahti M *et al.* Healthcare system factors and colorectal cancer screening. Am J Prev Med. 2002;23:28-35. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(02\)00444-0](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(02)00444-0)

22. Peterson EB, Ostroff JS, DuHamel KN *et al.* Impact of provider-patient communication on cancer screening adherence: A systematic review. Prev Med. 2016;93:96-105. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.09.034>

23. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional. Ministry of Health, Social Services and Equality. Madrid; Spain. 2010.

24. Braithwaite D, Emery J, De Lusignan S *et al.* Using the Internet to conduct surveys of health professionals: a valid alternative? Fam Pract. 2003;20:545-551. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmg509>

25. Cook C, Heath F, Thompson RL. A meta-analysis of response rates in web or internet-based surveys. Educ Psychol Meas. 2000;60:821-836. <https://doi.org/10.1177/00131640021970934>

26. Cho YI, Johnson TP, VanGeest JB. Enhancing surveys of health care professionals: a meta-analysis of techniques to improve response. Eval Health Prof. 2013;36:382-407. <https://doi.org/10.1177/0163278713496425>

27. Phillips AW, Friedman BT, Utrankar A *et al.* Surveys of health professions trainees: prevalence, response rates, and predictive factors to guide researchers. Acad Med. 2017;92:222-228. <https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000001334>

ORIGINAL

Recibido: 23 de diciembre de 2020

Aceptado: 12 de enero de 2021

Publicado: 26 de enero de 2021

DESIGUALDADES DE ACCESO A LOS PROGRAMAS DE CRIBADO DEL CÁNCER EN ESPAÑA Y CÓMO REDUCIRLAS: DATOS DE 2013 Y 2020

Ana Molina-Barceló (1), Julia Moreno Salas (1), Rosana Peiró-Pérez (1,2,3), Gerardo Arroyo (2), Josefa Ibáñez Cabanell (1,2), Mercedes Vanaclocha Espí (1), Gemma Binefa (4), Montse García (4), Dolores Salas Trejo (1,2,3), Red Española de Cribado; con la colaboración del Grupo de Cribado de la Sociedad Española de Epidemiología

(1) Área de Cáncer y Salud Pública. FISABIO-Salud Pública. Valencia. España.

(2) Dirección General de Salud Pública y Adicciones. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Generalitat Valenciana. Valencia. España.

(3) Centro de Investigación Biomédica en Red en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid. España.

(4) Instituto Catalán de Oncología. IDIBELL. Hospitalet de Llobregat. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

Colaboradores de la Red Española de Cribado: Nieves Asuncion Elizaga, Edurne Arenaza Lamo, Rosa Arizmendi González, Jone Miren Altzibar, Araceli Baroja Mazo, Arturo Caballero Carmona, Mariola de la Vega Prieto, Rosario Fernández Echegaray, María Ederria Sanz, Josep Alfons Espinàs Piñol, María del Carmen Fernández, María Angeles Fuentes Guillén, Alvaro González de Aledo, María Rosario Hernández Alba, Josefa Miranda García, Olga Monteagudo Piqueras, Pilar Moreo Bergadá, Isabel Peña-Rey, Francisco Pérez Riquelme, Elena Pérez Sanz, Isabel Portillo Villares, Carmen Pons Sánchez, Miguel Angel Prieto García, Pedro Angel Redondo Cardaña, M^a Carmen Romero Hergueta, Ana Isabel Rivas Pérez, Carmen Sánchez-Contador Escudero, Mar Sánchez Movellán, Jose María Sánchez Romero, Garbiñe Sarriguarte Irigoien, Natividad Valladolid Ostiategui, Juana. Vidan Alli, Raquel Zubizarreta Alberdi.

RESUMEN

Fundamentos: La Comisión Europea recomienda asegurar la equidad en el cribado del cáncer. El objetivo de este estudio fue conocer si existían desigualdades en el acceso a los programas de cribado del cáncer en España.

Métodos: Se realizó un estudio transversal mediante encuesta dirigida a las personas responsables de los programas de cribado del cáncer de mama, colorrectal (CCR) y cérvix de las diecinueve Comunidades Autónomas (CCAA) del Estado Español en 2013 y 2020. Se recogió información sobre características organizativas, desigualdades de acceso e intervenciones para reducirlas. Se hizo un análisis descriptivo por CCAA y periodo temporal, mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes, en función del tipo de programa (mama, CCR y cérvix).

Resultados: En 2013 participaron catorce CCAA para el programa de mama, ocho para el de CCR y siete para el de cérvix, y en 2020, catorce, trece y once CCAA, respectivamente. Todos los programas de mama eran poblacionales en ambos periodos (14/14 en 2013 y 14/14 en 2020), así como los de CCR (8/8 en 2013 y 13/13 en 2020), con un aumento en el caso de los programas de cribado del cáncer de cérvix (0/7 en 2013 y 6/11 en 2020). Se identificaron en ambos periodos grupos sociales no incluidos en la población diana y grupos que, estando incluidos, participaban menos, con diferencias según el tipo de programa. Se realizaron un total de cincuenta y tres intervenciones para reducir desigualdades en el acceso (veintisiete en mama, veintidós en CCR y cuatro en cérvix), el 66% de ellas dirigidas a grupos sociales específicos (35/53).

Conclusiones: Se identifican desigualdades de acceso a los programas de cribado del cáncer en España, así como intervenciones para reducirlas.

Palabras clave: Desigualdades sociales, Equidad, Cribado del cáncer.

ABSTRACT

Inequalities in access to cancer screening programmes in Spain and how to reduce them: data from 2013 and 2020.

Background: The European Commission recommends ensuring equity in cancer screening. The aim of this study was to find out if there were inequalities in access to cancer screening programmes in Spain.

Methods: A transversal study was carried out by means of a survey addressed to the people responsible for breast, colorectal (CRC) and cervical cancer screening programmes in the 19 Autonomous Communities (AC) of Spain in 2013 and 2020. Information was collected on organizational characteristics, inequalities in access and interventions to reduce them. A descriptive analysis was made by AC and time period, by calculating frequencies and percentages, depending on the type of programme (breast, CRC and cervix).

Results: In 2013, 14 ACs participated for the breast programme, 8 for the CRC and 7 for the cervical programme; and in 2020, 14, 13 and 11 ACs respectively. All breast programmes were population-based in both periods (14/14 in 2013 and 14/14 in 2020), as well as CRC ones (8/8 in 2013 and 13/13 in 2020), with an increase in cervical cancer programmes (0/7 in 2013 y 6/11 in 2020). In both periods, social groups not included in the target population and groups that were less involved were identified, with differences according to the type of programme. A total of 53 interventions were carried out to reduce inequalities in access (27 in breast, 22 in CRC and 4 in cervical), 66% of them aimed at specific social groups (35/53).

Conclusions: Inequalities in access to cancer screening programmes in Spain are identified, as well as interventions to reduce them.

Key words: Social inequalities, Equity, Cancer screening.

INTRODUCCIÓN

Las desigualdades sociales en cáncer representan las desigualdades en salud que abarcan el continuo del cáncer a lo largo del ciclo vital. Éstas son injustas y evitables e incluyen desigualdades en prevención, incidencia, prevalencia, detección y tratamiento, supervivencia, mortalidad y en la carga del cáncer⁽¹⁾.

Los programas de cribado del cáncer han mostrado efectividad en la reducción de la morbilidad y la mortalidad prematura por cáncer, así como en la capacidad para mejorar el pronóstico⁽²⁾, y juegan un importante papel en la reducción de las desigualdades sociales del cáncer⁽³⁾. El Consejo de la Unión Europea recomienda a los Estados miembro la implantación de programas de cribado poblacional de cáncer de mama, cérvix y colorrectal (CCR), sin distinción por situación social⁽⁴⁾. España recoge la misma recomendación⁽⁵⁾ e incorpora estas estrategias en la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud⁽⁶⁾.

Para asegurar la equidad en el acceso, la Comisión Europea, basándose en la evidencia, recomienda que estos programas se establezcan de manera poblacional⁽⁴⁾, y esto implica que se ofrezcan activamente a toda la población diana, de manera sistemática y dentro de un marco reglado de política sanitaria de Salud Pública, protocolizada y con una adecuada evaluación continua de la calidad⁽⁷⁾. La recomendación para el cribado del cáncer de mama es que se dirija a mujeres entre 50 y 69 años, y que alcance una participación entre superior o igual al 70% (aceptable) y superior o igual al 75% (deseable)⁽⁸⁾; para el del CCR, la recomendación incluye a hombres y mujeres entre 50 y 69 años, con tasas de participación entre superiores o iguales al 45% (aceptables) y superiores o iguales al 65% (deseables)⁽⁹⁾; y, por último, para el cáncer de cérvix, mujeres entre 25 y 60/65

años de edad con participación recomendada superior o igual al 70%⁽¹⁰⁾. Pero, además, advierte de la importancia de asegurar un acceso equitativo y de la necesidad de desarrollar estrategias específicas dirigidas a determinados grupos socioeconómicos para reducir así desigualdades sociales en el acceso⁽⁴⁾.

A pesar de que los programas de cribado de tipo poblacional fomentan la equidad de acceso en mayor medida que los oportunistas⁽¹¹⁾, también existen desigualdades en este tipo de programas, con una tendencia a una participación menor en aquellos grupos sociales que ocupan posiciones más extremas en la escala social, así como en colectivos de inmigrantes y grupos étnicos minoritarios^(12,13).

En España, los programas de cribado del cáncer se iniciaron con el cáncer de mama a principios de los años 90 y se han ido extendiendo progresivamente, con diferencias entre tipos de programas y regiones. La tipología de estos programas es heterogénea, tanto en lo relativo a la organización como a la cobertura y las características de la población a cribar. Los programas de tipo poblacional se evalúan de forma periódica siguiendo las recomendaciones de las *Guías Europeas de Calidad del Cribado*^(8,9,10). Pero se ha identificado que pocos programas incluyen en sus evaluaciones internas indicadores de equidad⁽¹⁴⁾.

A pesar de que la coordinación de este tipo de programas en España es de tipo regional, existe una Red de Programas de Cribado del Cáncer que actúa como eje vertebrador y que permite el intercambio de experiencias entre gestores de programas⁽¹⁵⁾.

Este estudio surge en el seno de esta Red, con el objetivo de conocer si existían desigualdades en el acceso a los programas de cribado del cáncer de mama, CCR y cérvix en España.

MÉTODOS

Diseño del estudio. Se realizó un estudio descriptivo transversal mediante cuestionario online (**anexo I**) dirigido a las personas responsables de los programas de cribado del cáncer de mama, CCR y cérvix de las diecinueve comunidades autónomas (CCAA) del Estado español. La identificación de las personas de contacto de cada programa se realizó a través de la Red de Programas de Cribado del Cáncer⁽¹⁵⁾. Los datos se recogieron en dos momentos temporales, 2013 y 2020, solicitando la información más actualizada disponible.

Variables de estudio. Para definir las variables de estudio relacionadas con la equidad en el acceso a los programas de cribado del cáncer se utilizó tanto la *Guía metodológica para integrar la equidad en las estrategias, programas y actividades en salud*⁽¹⁶⁾, así como como las *Guías Europeas de Calidad del Cribado de Cáncer de mama, CCR y cérvix*^(8,9,10). Las variables de estudio fueron:

- a) Características organizativas de los programas: “tipo de programa” (poblacional frente a oportunista), “estado de implementación” (total, parcial o piloto), “seguimiento de las recomendaciones del intervalo de edad de la población diana” y “seguimiento de las recomendaciones de las tasas de participación”.
- b) Desigualdades de acceso a los programas: “grupos sociales no incluidos en la población diana” y “grupos sociales incluidos en la población diana que participan menos”.
- c) Acciones para mejorar la equidad en el acceso a los programas: “monitorización de la participación según variables socioeconómicas” e “intervenciones para reducir las desigualdades en el acceso”.

Análisis y presentación de resultados. Se realizó un estudio descriptivo según el tipo de programa (mama, CCR y cérvix) y el periodo temporal (2013 y 2020) para cada una de las CCAA, mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes. Los datos relativos al intervalo de edad de la población diana y a las tasas de participación se analizaron también de forma agregada para identificar si cumplían con las recomendaciones de las Guías Europeas^(8,9,10). Las intervenciones para reducir desigualdades en el acceso a los programas se clasificaron en función del enfoque, pudiendo ser: de “enfoque general”, si iban dirigidas a toda la población diana; de “enfoque específico”, si se dirigían a grupos sociales específicos; y de “enfoque complementario”, si incluían ambos enfoques. Los resultados se presentaron en tablas y mapas.

Se consideraron únicamente los datos facilitados por las personas responsables de los programas participantes en los dos periodos de estudio. Los datos finales fueron revisados por las CCAA participantes durante el mes de octubre del 2020.

RESULTADOS

En 2013 participaron en el estudio catorce CCAA para el programa de mama, ocho para el de CCR y siete para el de cérvix; y en 2020, catorce, trece y once CCAA, respectivamente.

Características organizativas de los programas. En la **tabla 1** se describe las características organizativas de los programas de cribado participantes, por CCAA y período de estudio.

En relación al cribado del cáncer de mama pudo observarse que todas las CCAA tenían programas organizados de carácter poblacional con implantación total en el territorio en ambos periodos (**tabla 2**). Así mismo, todos ellos

Tabla 1
Características organizativas de los programas de cribado del cáncer de mama, colorrectal y cérvix en España (2013 y 2020). Datos por Comunidades Autónomas.

Comunidades Autónomas	Periodo	Tipo de programa			Estado de implementación(*)			Intervalo de edad			Tasa de participación(*)		
		Mama	Colorrectal	Cérvix	Mama	Colorrectal	Cérvix	Mama	Colorrectal	Cérvix	Mama	Colorrectal	Cérvix
Andalucía	2013	Poblacional	-	Oportunista	Total	-	NA	50-69	-	20-65	78%	-	NA
	2020	Poblacional	-	-	Total	-	-	50-69	-	-	77%	-	-
Aragón	2013	Poblacional	-	Oportunista	Total	-	NA	50-69	-	25-65	80%	-	NA
	2020	Poblacional	Poblacional	Oportunista	Total	Total	NA	50-69	50-69	-	78%	43%	NA
Asturias	2013	Poblacional	Poblacional	Oportunista	Total	Total	NA	50-69	55-69	25-65	75%	36%	NA
	2020	Poblacional	-	Oportunista	Total	-	NA	50-69	-	-	74%	-	NA
Cantabria	2013	Poblacional	-	-	Total	-	-	45-69	-	-	68%	-	-
	2020	Poblacional	Poblacional	Poblacional	Total	Total	Parcial	45-69	50-69	25-65	78%	48%	-
Castilla La Mancha	2020	Poblacional	Poblacional	Poblacional	Total	Total	Parcial	45-69	50-69	25-64	78%	-	-
	2013	Poblacional	Poblacional	Oportunista	Total	Parcial	NA	50-69	50-69	25-64	65%	47%	NA
Cataluña	2020	Poblacional	Poblacional	Oportunista	Total	Total	NA	50-69	50-69	-	65%	45%	NA
	2013	Poblacional	-	-	Total	-	-	45-69	-	-	80%	-	-
Ceuta	2020	-	Poblacional	-		Parcial	-	-	60-69	-	-	22%	-
	2013	Poblacional	Poblacional	Oportunista	Total	Parcial	NA	45-69	50-69	20-65	75%	48%	NA
Comunidad Valenciana	2020	Poblacional	Poblacional	Oportunista	Total	Total	NA	45-69	50-69	20-65	73%	50%	NA
	2013	Poblacional	Poblacional	-	Total	Piloto	-	50-69	50-69	-	80%	-	-
Galicia	2020	Poblacional	Poblacional	Poblacional	Total	Total	Piloto	50-69	50-69	35-65	82%	44%	-
	2013	Poblacional	-	-	Total	-	-	50-69	-	-	78%	-	-
Islas Baleares	2020	Poblacional	Poblacional	Oportunista	Total	Parcial	NA	50-69	50-69	25-65	72%	30%	NA
	2013	Poblacional	Poblacional	-	Total	Parcial	-	50-69	50-69	-	80%	35%	-
Islas Canarias	2020	Poblacional	Poblacional	-	Total	Parcial	-	50-69	50-69	-	71%	39%	-
	2013	Poblacional	-	-	Total	-	-	45-69	-	-	85%	-	-
La Rioja	2020	Poblacional	Poblacional	Poblacional	Total	Total	Parcial	45-69	50-69	25-65	79%	60%	-
	2013	Poblacional	Poblacional	-	Total	Parcial	-	50-69	50-69	-	70%	50%	-
Murcia	2020	Poblacional	Poblacional	-	Total	Parcial	-	50-69	50-69	-	69%	44%	-
	2013	Poblacional	Poblacional	Oportunista	Total	Piloto	NA	45-69	50-69	25-65	85%	50%	NA
Navarra	2020	Poblacional	Poblacional	Poblacional	Total	Total	Piloto	45-69	50-69	35-65	88%	73%	-
	2013	Poblacional	Poblacional	Oportunista	Total	Total	NA	50-69	50-69	25-65	80%	70%	NA
País Vasco	2020	Poblacional	Poblacional	Poblacional	Total	Total	Total	50-69	50-69	25-65	78%	72%	71%

(*) Sólo programas poblacionales; NA: no aplica.

Tabla 2
Cumplimiento de las recomendaciones de la Comisión Europea en relación al tipo de programa, estado de implementación, intervalo de edad de la población diana y tasas de participación (2013 y 2020).

		Mama		Colorrectal		Cérvix	
		2013	2020	2013	2020	2013	2020
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Tipo de Programa	Poblacional	14/14 (100,0)	14/14 (100,0)	8/8 (100,0)	13/13 (100,0)	0/7 (0,0)	6/11 (54,5)
	Oportunista	0/14 (0,0)	0/14 (0,0)	0/8 (0,0)	0/13 (0,0)	7/7 (100,0)	5/11 (45,5)
Estado de Implementación ^(*)	Total	14/14 (100,0)	14/14 (100,0)	2/8 (25,0)	9/13 (69,2)	NA	1/6 (16,7)
	Parcial	0/14 (0,0)	0/14 (0,0)	4/8 (50,0)	4/13 (30,8)	NA	3/6 (50,0)
	Piloto	0/14 (0,0)	0/14 (0,0)	2/8 (25,0)	0/13 (0,0)	NA	2/6 (33,3)
	Sí	9/14 (64,3)	9/14 (64,3)	0/8 (0,0)	0/13 (0,0)	4/7 (57,2)	4/11 (33,4)
Cumplimiento de recomendaciones de la Comisión Europea del intervalo de edad ^(1,2)	Sí, pero exceden	5/14 (35,7)	5/14 (35,7)	0/8 (0,0)	0/13 (0,0)	3/7 (42,8)	1/11 (9,1)
	No alcanzan	0/14 (0,0)	0/14 (0,0)	8/8 (100,0)	13/13 (100,0)	0/7 (0,0)	3/11 (27,3)
	NR	0/14 (0,0)	0/14 (0,0)	0/8 (0,0)	0/13 (0,0)	0/7 (0,0)	3/11 (27,3)
Cumplimiento de recomendaciones de la Comisión Europea de la tasa de participación ^{(*) (3,4)}	Sí, nivel aceptable	1/14 (7,1)	4/14 (28,6)	4/8 (50,0)	4/13 (30,8)	NA	0/6 (0,0)
	Sí, nivel deseable	11/14 (78,6)	8/14 (57,1)	1/8 (12,5)	2/13 (15,4)	NA	1/6 (16,7)
	No	2/14 (14,3)	2/14 (14,3)	2/8 (25,0)	6/13 (46,1)	NA	0/6 (0,0)
	NR	0/14 (0,0)	0/14 (0,0)	1/8 (12,5)	1/13 (7,7)	NA	5/6 (83,0)

(*) Sólo programas poblacionales; 1. Recomendación intervalo de edad 2013: Mama (50-69 años), Colorrectal (50-74 años), Cérvix (25-60/65 años); 2. Recomendación intervalo de edad 2020: Mama (50-69 años), Colorrectal (50-74 años), Cérvix (25-65 años); 3. Recomendación tasa participación 2013: Mama (deseable $\geq 75\%$, aceptable $\geq 70\%$), Colorrectal (deseable 65%, aceptable 45%), Cérvix ($\geq 70\%$); 4. Recomendación tasa participación 2020: Mama (deseable $\geq 75\%$, aceptable $\geq 70\%$), Colorrectal (deseable 65%, aceptable 45%), Cérvix ($\geq 70\%$); NA: no aplica.

seguían las recomendaciones europeas relativas al intervalo de edad de la población diana (50-69 años), si bien el 35,7% lo excedían en ambos periodos (tabla 2). En 2013, el 78,6% de los programas (11/14) cumplían el nivel deseable de participación (superior o igual al 75% de participación), mientras que en 2020 este porcentaje disminuyó al 57,1% de los programas (8/14) (tabla 2).

En cuanto al cribado del CCR se observó que no todas las CCAA tenían programas para este tumor, con un aumento en 2020 (n=13) respecto al 2013 (n=8) (tabla 1). Cabe destacar que en ambos periodos todos los programas eran de tipo poblacional, a pesar de que en el año 2013 tan sólo el 25% alcanzaban la implantación total, con un aumento de este porcentaje en el segundo periodo (69,2% en 2020) (tabla 2). Respecto al cumplimiento de las recomendaciones del intervalo de edad de la Comisión Europea (50-74 años) ninguno alcanzaba el estándar (tabla 2). Y en cuanto a las tasas de participación (aceptable si superior o igual al 45% y deseable si superior o igual al 65%) se observó que en 2013 la mayoría (50%) cumplían el nivel aceptable, mientras que en 2020 el porcentaje más elevado (46,1%) se encontraba en los que no cumplían las recomendaciones, ni del nivel aceptable ni del deseable (tabla 2).

En relación al cribado del cáncer de cérvix se observó una baja implantación en el territorio español en ambos periodos (n=7 en 2013 y n=11 en 2020) (tabla 1). En 2013 ningún programa era de tipo poblacional (0/7), mientras que en 2020 se observó un aumento de este tipo de programas (6/11), a pesar de que tan sólo el 16,7% alcanzaba una implantación total (tabla 2). Respecto al intervalo de edad, todos los programas cumplían las recomendaciones (25-65 años) en 2013 (el 57,2% ajustándose exactamente a la recomendación y el 42,8% excediéndola), y sólo el 67,5% las cumplían en 2020 (50% ajustándose y 12,5% excediéndola).

No hubo datos suficientes para valorar la participación en los programas de cribado de cérvix. (tabla 2).

Grupos sociales que no accedían a los programas. En la figura 1 pueden observarse las CCAA que habían identificado en ambos periodos (2013-2020) grupos sociales que no accedían a los programas de cribado, bien porque no tenían cobertura o porque habiendo recibido invitación no participaban.

En diez programas de cribado de mama, doce de CCR y siete de cérvix (figura 1a) se identificaron grupos sociales sin cobertura, es decir, que no se incluían en la población diana y, por tanto, no eran invitados a participar. Las personas sin tarjeta sanitaria, las personas inmigrantes en situación irregular y la población institucionalizada en centros penitenciarios fueron los colectivos mayormente identificados.

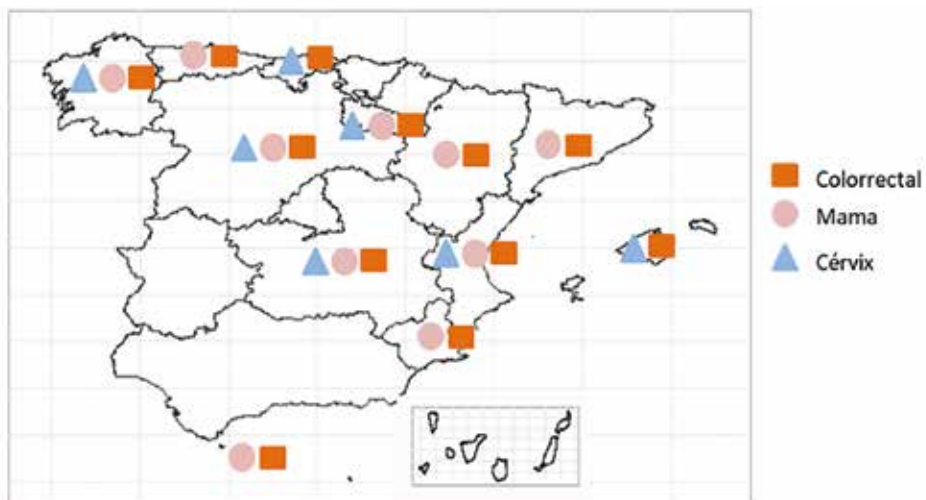
Así mismo, en once programas de cribado de mama, diez de CCR y cinco de cérvix (figura 1b) se identificaron grupos que, estando incluidos en la población diana, participaban en menor medida que el resto de la población. El perfil de mujeres con menor participación en el cribado del cáncer de mama mayormente identificado fue: mujeres de nivel socioeconómico (NSE) alto, de menor edad, de ámbito urbano, inmigrantes y de grupos étnicos minoritarios. Para el cribado del CCR: hombres, personas de NSE bajo, de menor edad, inmigrantes y de grupos étnicos minoritarios. Para el de cérvix: mujeres de NSE bajo y de ámbito rural.

Acciones para mejorar la equidad. En la figura 2 pueden observarse las CCAA que en 2013 y 2020 monitorizaban de forma sistemática la participación utilizando variables socioeconómicas.

En los programas de cribado del cáncer de mama y CCR se observó un aumento en 2020

Figura 1
Comunidades Autónomas (CCAA) que identifican grupos sociales que no acceden a los programas de cribado del cáncer de mama, CCR y cérvix en el periodo 2013-2020.

a) CCAA que identifican grupos sociales sin cobertura



b) CCAA que identifican grupos sociales que participan menos

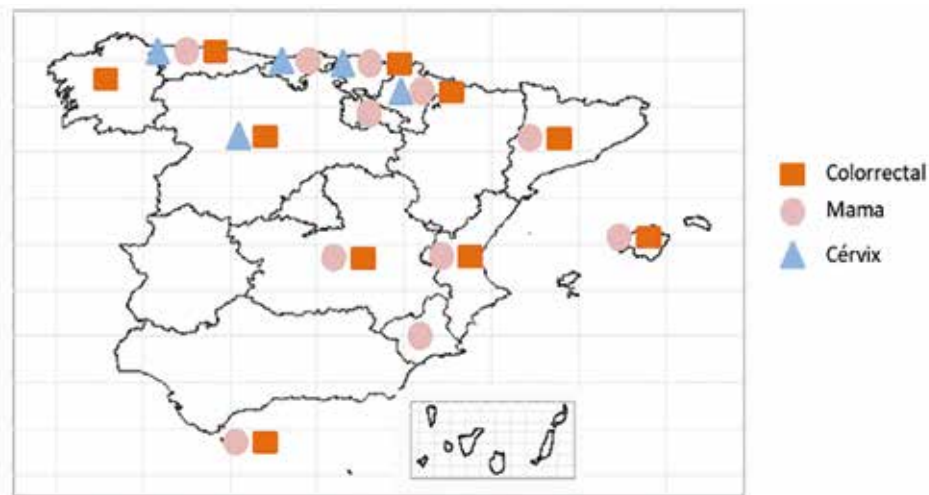
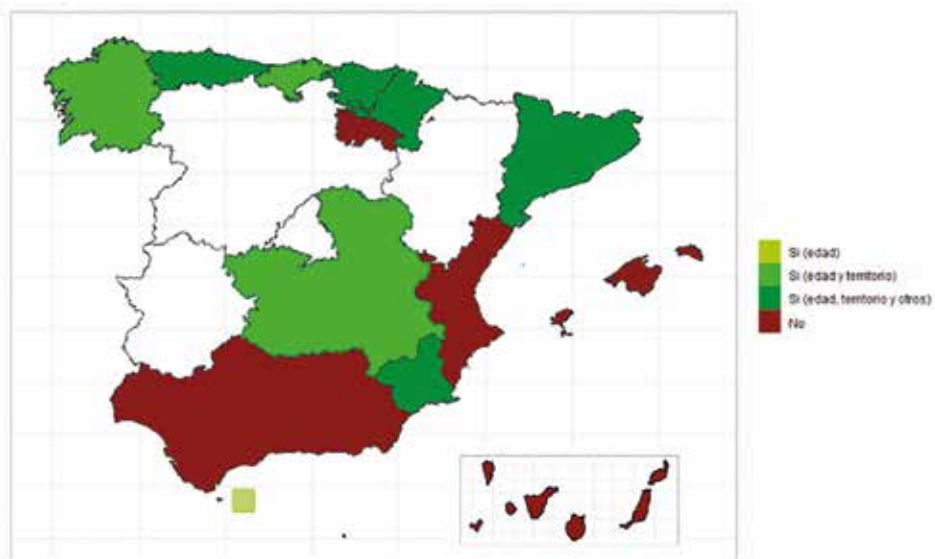


Figura 2
Comunidades Autónomas que monitorizan la participación de los programas de cribado del cáncer de mama, CCR y cervix según variables socioeconómicas (2013 y 2020)
(sólo programas poblacionales).

a) Mama, 2013

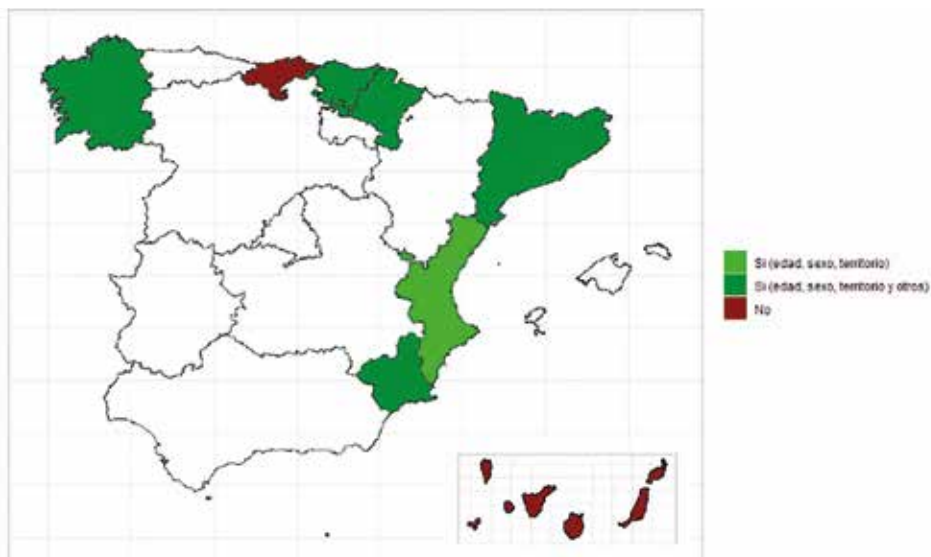


b) Mama, 2020



Figura 2 (continuación)
Comunidades Autónomas que monitorizan la participación de los programas de cribado del cáncer de mama, CCR y cérvix según variables socioeconómicas (2013 y 2020)
(sólo programas poblacionales).

c) Cáncer Colorrectal, 2013



d) Cáncer Colorrectal, 2020

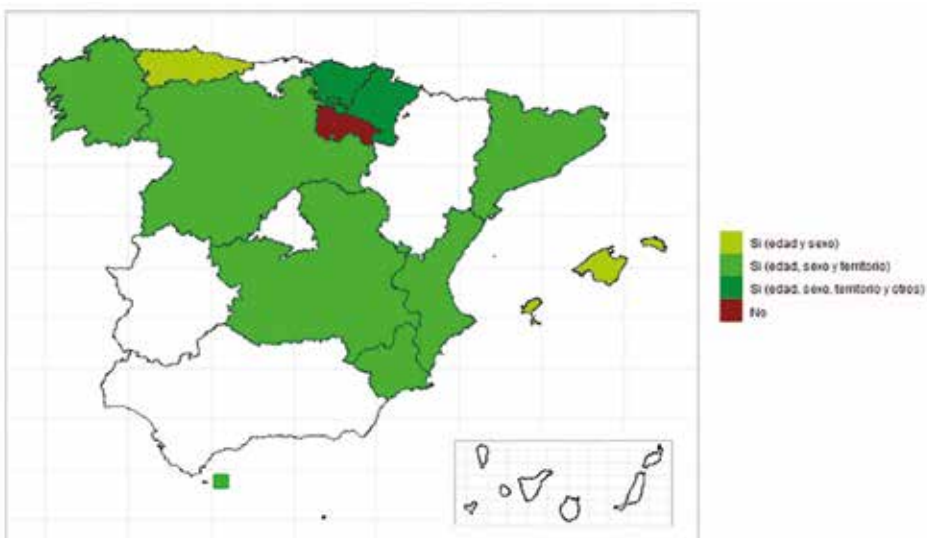
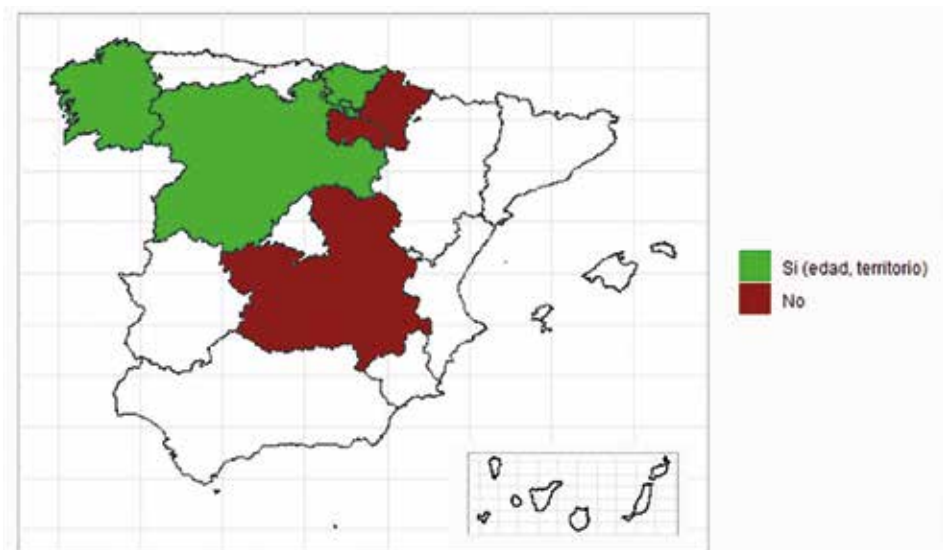


Figura 2 (continuación)
Comunidades Autónomas que monitorizan la participación de los programas de cribado del cáncer de mama, CCR y cérvix según variables socioeconómicas (2013 y 2020) (sólo programas poblacionales).

e) Cérvix 2020



(Figura 2b y d) frente a 2013 (Figura 2a y c) del número de CCAA que monitorizaban de forma sistemática la participación teniendo en cuenta variables socioeconómicas (9/14 en 2013 y 13/14 en 2020 en mama; y 6/8 en 2013 y 11/13 en 2020 en CCR). En el caso del cáncer de mama observamos que en 2013 (figura 2a) la mayoría de programas (5/9; 55,6%) utilizaban además de las variables “clásicas”, como la edad y el territorio, “otras variables” como el nivel educativo o el grupo étnico; pero en 2020 (figura 2b) disminuyó este porcentaje al 23,1% (3/13). En los programas del CCR se observó la misma tendencia, con un 83,4% de programas (5/6) que utilizaban en 2013 “otras variables” (figura 2c) frente a un 18,2% (2/11) en 2020 (figura 2d).

En el caso de los programas de cribado de cáncer de cérvix (figura 2e), no pudimos valorar la evolución del uso de variables socioeconómicas para la monitorización de la participación en los dos periodos, pues no dispusimos de datos de 2013. Los datos de 2020 mostraron que el 50% de los programas poblacionales participantes en el estudio (3/6) monitorizaban la participación utilizando este tipo de variables.

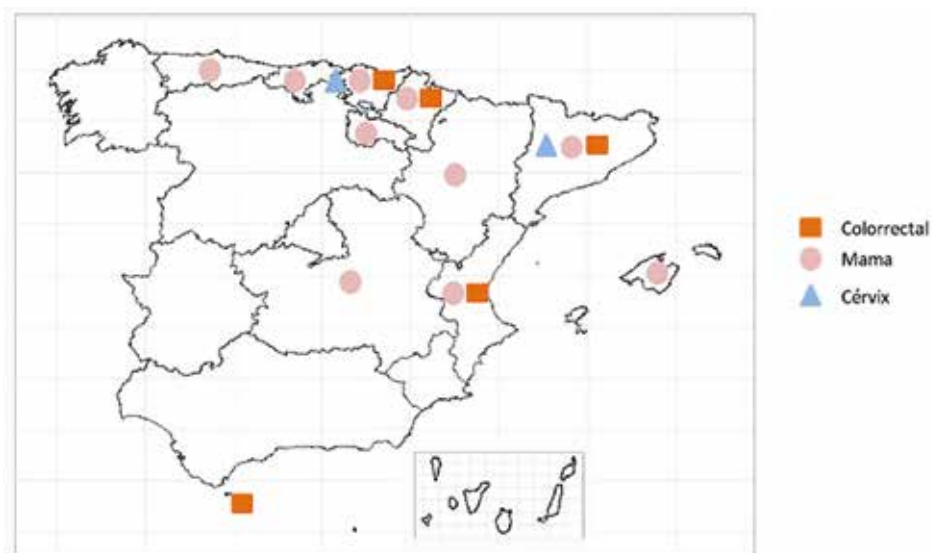
La figura 3 recoge las CCAA que habían realizado intervenciones para reducir desigualdades en el acceso a los programas de cribado en 2013 (figura 3a) y 2020 (figura 3b), con un total de cincuenta y tres intervenciones (veintisiete en mama, veintidós en CCR y cuatro en cérvix). En la tabla 3 se describen las

Figura 3
Comunidades Autónomas que han realizado intervenciones para reducir desigualdades de acceso a los programas de cribado del cáncer de mama, CCR, y cérvix (2013 y 2020).

a) Intervenciones 2013



b) Intervenciones 2020



intervenciones identificadas en ambos periodos, clasificadas por tipo de programa (mama, CCR y cérvix) y CCAA. Se recoge información sobre el enfoque de la intervención, el objetivo, la población diana, la descripción de la intervención y el resultado de la evaluación.

La mayoría de intervenciones (35/53; 66%) tenían un enfoque específico, es decir, se dirigían a grupos sociales específicos como, por ejemplo, población perteneciente a minorías étnicas, población institucionalizada, población inmigrante o con diversidad funcional (tabla 3).

Tabla 3 Intervenciones para reducir las desigualdades en el acceso a los programas de cribado del cáncer de mama, colorrectal y cérvix de las Comunidades Autónomas del Estado Español en 2013 y 2020.						
Comunidad Autónoma	Periodo	Enfoque(*)	Objetivo	Población diana	Descripción de la intervención	Resultado
Programa de cribado de cáncer de mama						
Aragón	2020	Específico	Facilitar el acceso	Mujeres de ámbito rural	Desplazamiento de la Unidad Móvil de exploración mamográfica a las zonas más distantes	Aumento de la participación
Asturias	2020	Específico	Potenciar la participación informada	Mujeres de etnia gitana	Grupos de discusión	Mayor conocimiento del programa por parte de las mujeres Evitar la invitación por carta a estos colectivos
Islas Baleares	2020	Específico	Facilitar el acceso	Mujeres inmigradas	Citación de mujeres inmigradas	No evaluada
Cantabria	2013	Específico	Facilitar el acceso	Mujeres de ámbito rural	Desplazamiento de la Unidad Móvil de exploración mamográfica a las zonas más distantes	Aumento de la participación
	2020	Específico	Facilitar el acceso	Mujeres de ámbito rural	Desplazamiento de la Unidad Móvil de exploración mamográfica a las zonas más distantes	Aumento de la participación
Castilla La Mancha	2013	Específico	Reducir inequidad por problemas de accesibilidad territorial	Mujeres residentes en zonas alejadas de la unidad de exploración	Provisión de autobuses para traslado a las unidades móviles	Mantenimiento de la tasa de participación
	2020	Específico	Reducir inequidad por problemas de accesibilidad territorial	Mujeres residentes en zonas alejadas de la unidad de exploración	Provisión de autobuses para traslado a las unidades móviles	Mantenimiento de la tasa de participación en mujeres del ámbito rural
Cataluña	2013	Específico	Aumentar la participación	Mujeres pertenecientes a grupos étnicos	Contacto con personas clave de grupos locales étnicos para informar y sensibilizar	No evaluada
	2020	Específico	Aumentar la participación	Mujeres pertenecientes a grupos étnicos	Traducción de los trípticos a diferentes lenguas	No evaluada

Tabla 3 (continuación)**Intervenciones para reducir las desigualdades en el acceso a los programas de cribado del cáncer de mama, colorrectal y cérvix de las Comunidades Autónomas del Estado Español en 2013 y 2020.**

Comunidad Autónoma	Periodo	Enfoque(*)	Objetivo	Población diana	Descripción de la intervención	Resultado
Programa de cribado de cáncer de mama						
Comunidad Valenciana	2013	Complementario	Potenciar la participación informada teniendo en cuenta la equidad	Toda la población diana del programa: mujeres de 45 a 69 años con especial atención a las mujeres de nivel educativo bajo	Evaluación y diseño de materiales informativos adaptados a necesidades de información de todas las mujeres con especial atención a las de nivel educativo bajo	No evaluada
		Específico		Mujeres magrebíes residentes en un barrio de alta vulnerabilidad social (Proyecto RIU)	Participación social a través de agentes de salud: estudio cualitativo sobre conocimientos y actitudes sobre la enfermedad y el programa; actividades de información y sensibilización realizadas por los propios agentes de salud	Aumento del empoderamiento en salud y cáncer
		Específico	Mejorar la accesibilidad	Mujeres de ámbito rural	Facilitar el traslado a las Unidades de Prevención mediante autobuses gratuitos (financiado por los ayuntamientos)	Mejora de la participación
	2020	Específico	Favorecer el acceso a población socialmente vulnerable	Mujeres institucionalizadas en centros penitenciarios	Diseño y puesta en marcha de un protocolo específico para invitar y cribar a la población reclusa	Aumento de la participación (mayor al 45%)
Galicia	2013	Específico	Mejorar la accesibilidad	Mujeres que viven lejos de las unidades mamográficas	Transporte gratuito	No evaluada
		Específico	Asegurar la universalidad del programa	Mujeres sin derecho en el sistema público de salud	Campañas de información y sensibilización sobre el programa, remarcando que es gratuito y universal, indicando un número de teléfono para las mujeres que no han sido invitadas	No evaluada

Tabla 3 (continuación)

Intervenciones para reducir las desigualdades en el acceso a los programas de cribado del cáncer de mama, colorrectal y cérvix de las Comunidades Autónomas del Estado Español en 2013 y 2020.

Comunidad Autónoma	Periodo	Enfoque(*)	Objetivo	Población diana	Descripción de la intervención	Resultado
Programa de cribado de cáncer de mama						
Nava	2013	Específico	Aumentar la sensibilización	Mujeres gitanas e inmigrantes	Reuniones informativas sobre el cáncer de mama y posibilidades de detección precoz	Aumento de la participación de las mujeres que asisten a las reuniones
		Específico	-	Mujeres de ámbito rural	Autobús gratuito desde las localidades de residencia hasta la unidad de cribado, ida y vuelta	No evaluada
					Envío de	
		General		Toda la población diana del programa: mujeres de 45-69 años	Amplitud de horarios para posibilitar el cambio de citas	No evaluada
País V	2013	Específico	Facilitar el acceso al programa, garantizar la privacidad y minimizar las molestias	Mujeres ingresadas en hospitales psiquiátricos	Programación exclusiva para cada hospital, con menos citas/día; historia médica cumplimentada por personal médico del hospital; transporte del hospital a la Unidad de cribado y realización de mamografías basales y complementarias en la misma cita	Participación mayor o igual que la población general. Mejora de la organización del programa para la atención de este colectivo, garantizando la privacidad y minimizando las molestias
		General	Identificar opiniones y necesidades de la población diana para incluirlas en la Encuesta de Satisfacción de Usuaris del programa	Toda la población diana del programa: mujeres de 50-69 años	Estudio cualitativo, mediante 3 grupos focales	Identificación de necesidades expresadas por la población a estudio. Inclusión de ítems resultantes en la Encuesta de satisfacción de usuarias del programa (carácter bienal)

Tabla 3 (continuación)**Intervenciones para reducir las desigualdades en el acceso a los programas de cribado del cáncer de mama, colorrectal y cérvix de las Comunidades Autónomas del Estado Español en 2013 y 2020.**

Comunidad Autónoma	Periodo	Enfoque(*)	Objetivo	Población diana	Descripción de la intervención	Resultado
Programa de cribado de cáncer de mama						
País Vasco	2013	General	Incluir en la Encuesta de Salud del Gobierno Vasco variables sobre información y acceso a mamografías que permitan identificar motivos de no participación en el programa y realizar intervenciones correctoras, si proceden	Mujeres de la Comunidad Autónoma del País Vasco	Definición de variables de estudio sobre información y acceso a mamografías; inclusión de ítems en la Encuesta Salud del Gobierno Vasco (quinquenal); evaluación e identificación de áreas de mejora	Identificación de motivos de no participación en el programa y de áreas de mejora.
	2020	General	Aumentar la información y la sensibilización para potenciar la participación informada	Toda la población diana del programa: mujeres de 50-69 años	Charlas informativas a las mujeres previas al comienzo de la citación; envío de información a los Ayuntamientos y a Atención Primaria y Especializada al comienzo y final del periodo de citación de cada Zona de Salud	Mantenimiento de la tasa de participación
		Específico	Facilitar la participación	Mujeres ingresadas en los hospitales psiquiátricos y en centros socio-sanitarios	Adecuación de la citación, de la realización de la encuesta, de las mamografías y de las revaloraciones a las condiciones de las mujeres institucionalizadas: Mamografías basales y revaloraciones en el mismo acto en caso necesario, etc.	Aumento de la tasa de participación
La Rioja	2020	Específico	Facilitar el acceso	Mujeres residentes en ámbito rural	Desplazamiento de la Unidad Móvil de exploración mamográfica a las zonas más distantes	No evaluada
		Específico	Facilitar el acceso	Mujeres con diversidad funcional física y/o psíquica	Contacto con mujeres con dificultad de acceso para acordar ubicación de la cita, en unidad móvil o en la unidad fija del hospital	No evaluada
		Específico			Rampa en la unidad móvil para facilitar el acceso a personas en silla de ruedas o con dificultad de movilidad.	No evaluada

Tabla 3 (continuación)

Intervenciones para reducir las desigualdades en el acceso a los programas de cribado del cáncer de mama, colorrectal y cérvix de las Comunidades Autónomas del Estado Español en 2013 y 2020.

Comunidad Autónoma	Periodo	Enfoque(*)	Objetivo	Población diana	Descripción de la intervención	Resultado
Programa de cribado de cáncer de colon						
Cantabria	2013	Específico	Facilitar la participación	Personas aseguradas de mutualidades médicas	Permitir la participación oportunista en la sanidad pública con los mismos criterios que la población con tarjeta sanitaria	No evaluada
Cataluña	2013	General	Aumentar la participación	Toda la población diana: hombres y mujeres de 50-69 años	Modificación de las cartas de invitación y folletos de acuerdo a las necesidades de información de la población	Aumento de la participación
		General		Personas de 50-69 años del Hospitalet de Llobregat	Mejora del contacto y el servicio de entrega de tests	Aumento de la participación
		General			Implicación del personal médico de atención primaria en el programa y de las oficinas de farmacia	Aumento de la participación
	2020	Específico	Aumentar la participación	Población perteneciente a grupos étnicos	Traducción de los trípticos a diferentes lenguas	No evaluada
Ceuta	2020	Específico	Aumentar la participación	Personas que viven en el extrarradio y no disponen de medios para poder entregar las muestras en el laboratorio de referencia	Recogida de las muestras en varios puntos habilitados en la ciudad para facilitar la entrega de las muestras	Aumento de la participación
		Específico		Personas entre 60-69 años	Captación individualizada a través de llamada telefónica	Aumento de la participación
Comunidad Valenciana	2013	Complementario	Potenciar la participación informada teniendo en cuenta la equidad	Toda la población diana del programa: hombres y mujeres entre 50-69 años con especial atención a las mujeres de nivel educativo bajo	Evaluación y diseño de materiales informativos adaptados a las necesidades de información de todas las mujeres con especial atención a las de nivel educativo bajo	No evaluada

Tabla 3 (continuación)**Intervenciones para reducir las desigualdades en el acceso a los programas de cribado del cáncer de mama, colorrectal y cérvix de las Comunidades Autónomas del Estado Español en 2013 y 2020.**

Comunidad Autónoma	Periodo	Enfoque(*)	Objetivo	Población diana	Descripción de la intervención	Resultado
Programa de cribado de cáncer de colon						
Comunidad Valenciana	2013	Específico	Potenciar la participación informada teniendo en cuenta la equidad	Mujeres magrebíes residentes en un barrio de alta vulnerabilidad social (Proyecto RIU)	Participación social a través de agentes de salud: estudio cualitativo sobre conocimientos y actitudes sobre la enfermedad y el programa; actividades de información y sensibilización realizadas por los propios agentes de salud	Aumento del empoderamiento en salud y cáncer
	2020	Específico	Favorecer el acceso a población socialmente vulnerable	Población institucionalizada en centros penitenciarios	Diseño y puesta en marcha de un protocolo para la inclusión de la población reclusa en el programa	Aumento de la tasa de participación (mayor del 45%)
Navarra	2020	Específico	Favorecer el acceso a población socialmente vulnerable	Población institucionalizada en centros socio-sanitarios	Envío directo del test a la Institución	No evaluadas
					Reuniones con líderes de las comunidades	No evaluadas
		General	Aumentar la participación	Toda la población diana del programa: hombres y mujeres de 50-69 años	Envío de información para distribuir por los municipios con la colaboración de los ayuntamientos	No evaluadas
					Envío de tests a domicilio y posibilidad de entrega en todos los puntos de atención primaria	No evaluadas
País Vasco	2013	General	Conocer las barreras y facilitadores relacionadas con la organización del programa	Toda la población diana del programa: hombres y mujeres de 50-69 años	Análisis cuantitativo y cualitativo	Realización de recomendaciones para reducir desigualdades en la participación
			Conocer las causas de participación y no participación		Estudio transversal de participantes y no participantes	Las personas no participantes tienen menos conocimiento que las participantes
			Aumentar la participación		Información mediante charlas, prensa, radio, llamadas de recuerdo del personal médico y de enfermería	Participación mayor del 60%

Tabla 3 (continuación)**Intervenciones para reducir las desigualdades en el acceso a los programas de cribado del cáncer de mama, colorrectal y cérvix de las Comunidades Autónomas del Estado Español en 2013 y 2020.**

Comunidad Autónoma	Periodo	Enfoque(*)	Objetivo	Población diana	Descripción de la intervención	Resultado
Programa de cribado de cáncer de colon						
País Vasco	2020	Complementario	Facilitar la participación y reducir las desigualdades	Toda la población diana con especial atención a la población institucionalizada en centros socio-sanitarios	Seguimiento de todas las personas no participantes en el Programa	Mantenimiento de la elevada tasa de participación y disminución de desigualdades
					Charlas abiertas en colaboración con la Asociación Española Contra el Cáncer	Mantenimiento de la elevada tasa de participación y disminución de desigualdades
					Grupos de discusión con no-participantes	Mantenimiento de la elevada tasa de participación y disminución de desigualdades
		Específico		Profesionales sanitarios de Atención Primaria	Implicación de los profesionales de Atención Primaria para que faciliten el test de forma personalizada y gestionen la colonoscopia en casos positivos	Mantenimiento de la elevada tasa de participación y disminución de desigualdades
					Formación previa a las invitaciones al programa en todas las Unidades de Atención Primaria	Mantenimiento de la elevada tasa de participación y disminución de desigualdades
Programa de cribado de cáncer de cérvix						
Cataluña	2013	Específico	Aumentar la participación	Mujeres no participantes	Carta de invitación a través de profesionales sanitarios	Aumento de la participación
	2020			Mujeres pertenecientes a grupos étnicos	Comunicación con referentes de la comunidad	No evaluado
Comunidad Valenciana	2013	Específico	Potenciar la participación informada teniendo en cuenta la equidad	Mujeres magrebíes residentes en un barrio de alta vulnerabilidad social (Projecte RIU)	Participación social a través de agentes de salud: estudio cualitativo sobre conocimientos y actitudes sobre la enfermedad y el programa; actividades de información y sensibilización realizadas por los propios agentes de salud	Aumento del empoderamiento en salud y cáncer
País Vasco	2020		Mejora de la accesibilidad	Población transgénero	Invitación anual y personalizada	Inclusión de personas que podrían haber sido excluidas por sexo

(*) Enfoque de la intervención: general (dirigidas a toda la población diana); específico (dirigidas a grupos sociales específicos); y complementario (incluye ambos enfoques).

La presencia de este enfoque en las intervenciones era mayor en los programas de cribado del cáncer de mama (22/27; 81.5%) y cérvix (4/4; 100%) que en los del CCR (9/22; 40.9%).

Algunos ejemplos (tabla 3) de intervenciones con enfoque específico fueron: traducción de materiales informativos a diferentes lenguas; formación de agentes de salud sobre los programas de prevención del cáncer en entornos socialmente vulnerables; y diseño y puesta en marcha de protocolos específicos para invitar y cribar a la población institucionalizada en centros socio-sanitarios, centros penitenciarios u hospitales psiquiátricos. Por otro lado, ejemplos de intervenciones con enfoque general incluyeron: estrategias de información y sensibilización dirigidas a toda la población diana del programa; realización de estudios de investigación para identificar barreras a la participación; amplitud de horarios para posibilitar el cambio de citas; y envío del test al domicilio y posibilidad de entrega en todos los puntos de atención primaria. Y, por último, intervenciones con enfoque complementario incluyeron: acciones de información y sensibilización dirigidas tanto a toda la población, como a grupos específicos con dificultades de acceso; y diseño de materiales informativos dirigidos a toda la población y adaptados a las necesidades de la población de niveles educativos más bajos.

La mayoría de las intervenciones fueron evaluadas (33/53; 62,3%) y, de éstas, todas alcanzaron los objetivos planteados.

DISCUSIÓN

Se identifican desigualdades de acceso a los programas de cribado del cáncer en España, con diferencias según el tipo de programa (mama, CCR y cérvix). Estas desigualdades se deben, por un lado, a la no inclusión de ciertos colectivos en la población diana y, por otro, a la menor participación por razón de edad, sexo, lugar de

residencia, etnia, nivel educativo o NSE de la población invitada. Así mismo, se recogen intervenciones para reducir desigualdades de acceso, tanto dirigidas a toda la población como a grupos con especiales dificultades de acceso.

Uno de los aspectos más relevantes de este estudio es que identifica que algunos programas declaran no incluir a ciertos colectivos en su población diana. Tal es el caso de la población reclusa o de las personas inmigrantes sin tarjeta sanitaria. La Comisión Europea define la población diana de los programas de cribado del cáncer en términos de sexo y edad, sin distinción por situación social y/o cultural^(8,9,10). Por tanto, este tipo de exclusiones coloca a estos colectivos en situación de desigualdad respecto al resto de la población. Teniendo en cuenta que la equidad en salud implica que al menos idealmente todo el mundo debería tener las mismas oportunidades para desarrollar su máximo potencial de salud⁽¹⁷⁾, se debería asegurar la universalidad de acceso a los programas de cribado del cáncer, sin distinción social.

Se sabe que la equidad en el acceso a los programas de cribado del cáncer se da en mayor medida en programas de tipo poblacional⁽¹¹⁾ y, por tanto, ésta es la recomendación de la Comisión Europea^(8,9,10). Diseñar programas poblacionales implica tener la capacidad para identificar e invitar a participar en los programas a toda la población diana, así como para recoger, almacenar y analizar de forma sistemática los resultados obtenidos, siguiendo los criterios de calidad establecidos en las Guías^(8,9,10).

Este estudio muestra que el cribado del cáncer de mama es el más equitativo en cuanto a su organización, pues todos los programas participantes en el estudio están totalmente implantados de manera poblacional y alcanzan en la mayoría de los casos las recomendaciones europeas. Pero cabe destacar que, a pesar de que en la mayoría de los casos se alcanza el nivel

deseable de participación (superior o igual al 75%), se observa un descenso en 2020 de los programas que alcanzan este nivel. Una posible explicación de este hecho podría encontrarse en una mayor dedicación de esfuerzos por parte de los equipos de Salud Pública para desarrollar e implementar los programas de cribado del CCR. Como puede observarse en los resultados de este estudio, el cribado del CCR se está implantando progresivamente en las CCAA del Estado español, con diversidad territorial, pero en todos los casos con organización poblacional. Este tipo de organización requiere de una importante dedicación de recursos, y esto podría estar mermando las capacidades de los equipos que gestionan los programas de cribado del cáncer y, por tanto, dificultando el mantenimiento de los estándares de calidad de los programas de mama. Independientemente de esta hipótesis, es prioritario identificar las razones de esta bajada en la participación para poder actuar en consecuencia.

A pesar de que la evolución de la implantación de los programas de cribado del CCR en España es favorable en cuanto a su organización, cabe destacar que los resultados de participación son considerablemente más bajos que los obtenidos por los programas de mama, y se observa también un aumento del número de programas que no alcanzan las recomendaciones europeas, probablemente debido a la implantación progresiva de este tipo de programas en el territorio español y a las bajas tasas de participación asociadas a las fases iniciales de desarrollo de los programas. Son múltiples los esfuerzos realizados en nuestro contexto para comprender las razones de no participación en estos programas^(18,19,20,21), por lo que cabría centrar ahora la atención en el diseño y puesta en marcha de acciones basadas en la evidencia para potenciar la participación. Señalar también que ningún programa alcanza las recomendaciones europeas de intervalo de edad (50-74 años), puesto que todos siguen la

normativa del Sistema Nacional de Salud⁽⁶⁾, que establece la realización del cribado a hombres y mujeres entre 50 y 69 años, no incluyendo hasta el momento a la población entre 70 y 74 años.

En cuanto al programa de cribado del cáncer de cérvix, se observa una tendencia al aumento de programas de tipo poblacional a partir de los datos de 2020, aunque todavía hay un elevado porcentaje de programas de tipo oportunista, de manera similar a la situación de otros países europeos⁽²²⁾. Cabría esperar un aumento todavía mayor de este tipo de programas en los próximos años.

A pesar de que, como se ha comentado anteriormente, los programas poblacionales muestran mayor equidad en el acceso que los oportunistas⁽¹¹⁾, cabe puntualizar que una organización poblacional y un acceso universal no garantizan la equidad⁽²³⁾. Esto se debe, entre otros motivos, al efecto de la “Ley de prevención inversa”⁽²⁴⁾ que postula que, a pesar de que los programas poblacionales se dirigen a toda la población, el diseño de los mismos favorece el acceso a los colectivos socialmente más aventajados. Tal es el caso, por ejemplo, de los programas de cribado del cáncer de mama participantes en este estudio, que a pesar de ser en su totalidad poblacionales identifican desigualdades en la participación.

Una de las principales limitaciones de este estudio se basa en que los datos analizados han sido obtenidos mediante información autodeclarada, favoreciendo la posibilidad de introducir sesgos de deseabilidad social⁽²⁵⁾, es decir, de obtener una imagen distorsionada de la realidad como consecuencia de una necesidad de aprobación social. Si este es el caso podríamos presuponer que en este estudio exista una infraestimación de las desigualdades en el acceso a los programas de cribado. Pero cabe destacar que, para reducir este sesgo, los resultados del artículo fueron revisados por los responsables

de los programas de cribado en repetidas ocasiones, ofreciéndoles la posibilidad de realizar ajustes en caso necesario.

En general, con diferencias entre tipos de programa, los grupos que se identifican como menos participantes pertenecen a estratos socialmente más vulnerables, es decir, que ocupan posiciones más desfavorecidas en la estructura social, como las minorías étnicas o la población de nivel educativo más bajo, coincidiendo con los resultados de la mayoría de estudios^(26,27,28). Pero existen excepciones, como es el caso de las mujeres de clases altas en el cribado del cáncer de mama. La explicación a este comportamiento se encuentra en la utilización por parte de este colectivo de servicios privados, fuera de la estructura de los programas poblacionales, para la realización de mamografías de cribado⁽²⁹⁾.

Para poder identificar desigualdades en el acceso es necesario analizar la participación de forma sistemática teniendo en cuenta variables socioeconómicas. Este estudio muestra que, a pesar de que la mayoría de programas monitorizan la participación teniendo en cuenta variables “clásicas” como la edad, el territorio y el sexo, pocos son los que incluyen “otras variables” como el nivel educativo y socioeconómico, o como el grupo étnico. Una de las posibles explicaciones de este resultado puede ser la dificultad de disponibilidad de variables individuales de tipo socioeconómico en los sistemas de información poblacional⁽¹⁴⁾, por lo que sería recomendable facilitar el acceso a este tipo de información.

Este estudio identifica un elevado número de intervenciones para reducir las desigualdades en la participación en los programas de cribado del cáncer, las cuales pueden servir de base para el diseño y la implementación de intervenciones similares en otros contextos. La gran mayoría de las acciones identificadas en

este estudio se dirigen a población con especiales dificultades de acceso, lo que lo diferencia de otros estudios realizados para identificar intervenciones de cara a aumentar la participación⁽³⁰⁾. Pero cabe destacar que para asegurar la equidad en el acceso no basta con centrarse en los colectivos más vulnerables, sino que es necesario trabajar desde la perspectiva del universalismo proporcional, es decir, de garantizar un acceso universal y dirigir los esfuerzos de manera proporcional a las necesidades de cada colectivo⁽³¹⁾.

Como conclusión, cabe decir que este estudio identifica desigualdades sociales de acceso a los programas de cribado del cáncer en España, así como acciones tendentes a reducirlas. Diseñar y gestionar programas de cribado del cáncer desde una perspectiva de equidad debería incluir diseños poblacionales, accesos universales de la población diana, monitorización y estudio de la participación teniendo en cuenta variables socioeconómicas, y el diseño e implementación de intervenciones para reducir las desigualdades en la participación desde la perspectiva del universalismo proporcional⁽³²⁾.

AGRADECIMIENTOS

María Isabel Civera por la gestión de los envíos de los cuestionarios, el volcado de datos y el control de calidad de los mismos.

REFERENCIAS

1. Krieger N. Defining and investigating social disparities in cancer: critical issues. *Cancer Cause Control*. 2005;16:5-14. Review.
2. Holland W, Stewart S, Masseria C. Policy brief: screening in Europe. Geneva: World Health Organization, European Observatory on Health Systems and Policies; 2006.
3. Zengarini N, Ponti A, Tomatis M, Casella D, Giordano L, Mano MP *et al*. Absence of socioeconomic inequalities

- in access to good-quality breast cancer treatment within a population-wide screening programme in Turin (Italy). *Eur J Cancer Prev.* 2016;25:538-546.
4. Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December 2003 on Cancer Screening (2003/878/EC). *OJ*, 2003; L327:34-38.
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el 22 de octubre de 2009. Madrid; 2010. p. 169.
6. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. *Boletín Oficial del Estado*, 6 de noviembre de 2014.
7. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid; 2010. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/docs/Cribado_poblacional.pdf
8. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa, editores. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th ed, Supplements. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Union; 2013.
9. Segnan N, Patnick J, von Karsa L, editores. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Union; 2010.
10. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner L, Franceschi S, Patnick J *et al*, editores. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, 2nd ed, Supplements. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Union; 2015.
11. Palència L, Espelt A, Rodríguez-Sanz M, Puigpinós R, Pons-Vigués M, Pasarín I. Socio-economic inequalities in breast and cervical cancer screening practices in Europe: influence of the type of screening program. *Int J Epidemiol.* 2010;39:757-765.
12. von Euler-Chelpin M, Olsen AH, Njor S, Vejborg I, Schwartz W, Lynge E. Socio-demographic determinants of participation in mammography screening. *Int J Cancer.* 2008;122:418-423.
13. Szczepura A, Price C, Gumber A. Breast and bowel cancer screening uptake patterns over 15 years for UK south Asian ethnic minority populations, corrected for differences in socio-demographic characteristics. *BMC Public Health.* 2008;8:346
14. Binefa G, García M, Peiró R, Molina-Barceló A, Ibáñez R; en nombre de los participantes del encuentro «¿Cómo reducir las desigualdades sociales en los programas de cribado de cáncer?». [How to assess and reduce social inequalities in cancer screening programmes]. *Gac Sanit.* 2016;30:232-234.
15. Red de Programas de Cribado de Cáncer. Disponible en <http://www.cribadocancer.es/> [consultado el 23/09/2020]
16. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía metodológica para integrar la equidad en las estrategias, programas y actividades de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
17. Whitehead M, Dahlgren G. Levelling Up, Part 1: Concepts and principles for tackling social inequalities in health. Copenhagen: World Health Organization; 2006. P-2-4.
18. Hurtado JL, Bacigalupe A, Calvo M, Esnaola S, Mendizabal N, Portillo I *et al*. Social inequalities in a population based colorectal cancer screening programme in the Basque Country. *BMC Public Health.* 2015;15:1021.
19. Vanaclocha-Espi M, Ibáñez J, Molina-Barceló A, Pérez E, Nolasco A, Font R *et al*. Factors influencing participation in colorectal cancer screening programs in Spain. *Prev Med.* 2017;105:190-196.

20. Molina-Barceló A, Salas-Trejo D, Peiró-Pérez R, Vanaclocha M, Pérez E, Castán S. Reasons for participating in the Valencian Community Colorectal Cancer Screening Programme by gender, age, and social class. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106:439-447.
21. García M, Borràs JM, Milà N, Espinàs JA, Binefa G, Fernández E *et al.* Factors associated with initial participation in a population-based screening for colorectal cancer in Catalonia, Spain: a mixed-methods study. *Prev Med.* 2011;52:265-267.
22. Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Basu P, Segnan N *et al.* Cancer screening in the European Union. Final report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Union; 2017.
23. Benach J, Muntaner C. Aprender a mirar la salud: cómo la desigualdad social daña nuestra salud. Barcelona: El Viejo Topo; 2005.
24. Tudor Hart J. The inverse care law. *Lancet.* 1971;405-412.
25. Coq D, Asián R. Estudio de la “deseabilidad social” en una investigación mediante encuestas a empresarios andaluces. *Metodología de Encuestas*, 2002;4:211-225. ISSN:1575-7803
26. Frohlich KL, Potvin L. Transcending the known in public health practice: the inequality paradox: the population approach and vulnerable populations. *Am J Public Health.* 2008;98:216-221.
27. Hirth JM, Laz TH, Rahman M, Berenson AB. Racial/Ethnic Differences Affecting Adherence to Cancer Screening Guidelines Among Women. *J Womens Health (Larchmt).* 2016;25:371-380
28. Javanparast S, Ward P, Young G, Wilson C, Carter S, Misan G *et al.* How equitable are colorectal cancer screening programs which include FOBTs. A review of qualitative and quantitative studies. *Prev Med.* 2010;50:165-172.
29. Espinàs JA, Aliste L, Fernández E, Argimon JM, Tresserras R, Borràs JM. Narrowing the equity gap: the impact of organized vs opportunistic cancer screening in Catalonia (Spain). *J Med Screen.* 2011;18:87-90
30. Giorgi Rossi P, Camilloni L, Cogo C, Federici A, Ferroni E, Furnari G *et al.* Metodi per aumentare la partecipazione ai programmi di screening oncologici [Methods to increase participation in cancer screening programmes]. *Epidemiol Prev.* 2012;36(1 Suppl 1):1-104.
31. Marmot M. Fair Society, Healthy Lives: The Marmot Review. London: Strategic Review of Health Inequalities in England post-2010; 2010.
32. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet.* 2005;365:1099-1104.

Anexo I

Cuestionario sobre las desigualdades sociales en el acceso a los programas de cribado de cáncer en España.

OBJETIVO DEL CUESTIONARIO

Identificar desigualdades sociales de acceso a los programas de cribado del cáncer de mama, cérvix y colorrectal.

INSTRUCCIONES

- El cuestionario debe ser respondido por la persona responsable del programa de cribado de cáncer.
 - Si la persona es responsable de los tres programas (mama, cérvix, colorrectal) deberá responder a todas las preguntas.
 - Si la persona es responsable de 1 ó 2 programas, deberá responder a las preguntas que hacen referencia SÓLO a los programas de los que sea responsable.
- Características del cuestionario:
 - Es un cuestionario mixto que contiene tanto preguntas abiertas como cerradas.
 - La mayoría de las respuestas las debe responder marcando una X en “SÍ”, “NO” o “NA” (No aplicable).
 - En ocasiones tendrá múltiples opciones de respuesta. Así mismo habrán espacios para escribir de forma abierta las respuestas.
- En algunas preguntas se podrá adjuntar documentos que sustenten las respuestas (ejemplo: programas, artículos etc).

POR FAVOR, TÓMESE 20 MINUTOS PARA RESPONDER EL CUESTIONARIO.

DATOS PERSONALES

COMUNIDAD AUTÓNOMA:

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN:

NOMBRE DEL RESPONSABLE QUE CUMPLIMENTA EL CUESTIONARIO:

¿DE QUÉ PROGRAMAS ESTÁ USTED A CARGO?

Por favor, marque con una X la casilla correspondiente. Si la casilla marcada es NO, especificar

	SÍ	NO
CÁNCER DE MAMA	☐	☐ Especificar el nombre y el e-mail de la persona encargada del programa. Nombre: e-mail:
CÁNCER DE CÉRVIX	☐	☐ Especificar el nombre y el e-mail de la persona encargada del programa. Nombre: e-mail:
CÁNCER COLORRECTAL	☐	☐ Especificar el nombre y el e-mail de la persona encargada del programa. Nombre: e-mail:

Comentarios:

CUESTIONARIO**1. ¿Qué tipo programas de cribado de cáncer se ofrecen en tu comunidad autónoma para los siguientes tipos de cáncer?**

Por favor, marque la casilla que corresponga con una X (utilice todas).

	PROGRAMAS POBLACIONALES			OPORTUNISTA	NINGUNO	NA
	Piloto	Parcialmente implantado	Totalmente implantado			
CÁNCER DE MAMA	☐	☐	☐	☐	☐	☐
CÁNCER DE CÉRVIX	☐	☐	☐	☐	☐	☐
CÁNCER COLORRECTAL	☐	☐	☐	☐	☐	☐

2. Por favor, indique el intervalo de edad de la población diana para cada uno de los tipos de los programas de cribado:

	INTERVALO DE EDAD	NA
CÁNCER DE MAMA	Especificar:	☐
CÁNCER DE CÉRVIX	Especificar:	☐
CÁNCER COLORRECTAL	Especificar:	☐

Comentarios:**3. Independientemente de si el programa es poblacional u oportunista, ¿es gratuito para toda la población?**

Por favor, marque con una X la casilla correspondiente. Si marca OTRA SITUACIÓN, especifique cuál.

	SÍ	NO, es copago	OTRA SITUACIÓN	NA
CÁNCER DE MAMA	☐	☐	Especificar:	☐
CÁNCER DE CÉRVIX	☐	☐	Especificar:	☐
CÁNCER COLORRECTAL	☐	☐	Especificar:	☐

4. Independientemente de si el programa es poblacional u oportunista, ¿sabe usted si existe algún grupo específico de población que no reciba la cobertura del programa de cribado?

(ejem: inmigrantes sin permiso de residencia, población en prisión...)

Por favor, marque la casilla correspondiente con una X. Si marca SI, especificar.

	SÍ	NO	NA
CÁNCER DE MAMA	Especificar:	☐	☐
CÁNCER DE CÉRVIX	Especificar:	☐	☐
CÁNCER COLORRECTAL	Especificar:	☐	☐

5. ¿Tienen un objetivo específico en el programa para evitar o reducir la desigualdad social en la participación?

Por favor, marque con una X la casilla correspondiente. Si marca SI, especifique y adjunte documentos publicos que prueben o hagan referencia a dichos objetivos.

GLOSARIO DE TÉRMINOS:

Las **desigualdades en salud** son variaciones injustas y evitables en salud derivadas de la desigual distribución de poder por clase social, género, y/u otras circunstancias que limitan el acceso de individuos y grupos a recursos clave para su salud. Suponen pues una barrera de las estructuras sociales a que las personas consigan su más alto nivel de salud alcanzable. El acceso desigual a los servicios de salud (ejemplo: programa de cribado de cáncer) es un determinante de las desigualdades sociales en salud.

	SÍ	NO	NA
CÁNCER DE MAMA	Especificar:	☐	☐
CÁNCER DE CÉRVIX	Especificar:	☐	☐
CÁNCER COLORRECTAL	Especificar:	☐	☐

6. ¿Cuál es el porcentaje aproximado de participación en los diferentes programas de cribado en su comunidad autónoma? Por favor indique el último disponible.

Si es aplicable, por favor, indique el porcentaje.

	%	NA
CÁNCER DE MAMA	Especificar:	☐
CÁNCER DE CÉRVIX	Especificar:	☐
CÁNCER COLORRECTAL	Especificar:	☐

7. ¿Los programas analizan de forma periódica la participación, desagregada por variables socioeconómicas (edad, N. Socioeconómico, N. Educativo, etc) tanto a través de fuentes directas como indirectas?

Por favor, marque con una X la casilla correspondiente. Si es SÍ, especifique.

	SÍ	NO	NA
CÁNCER DE MAMA	Especifique qué variables (utilice todas): ☐ Edad ☐ Estatus socioeconómico (nivel de ingresos, ocupación, área de privación etc.) ☐ Nivel educativo ☐ Etnia (país o región, nacionalidad, grupo étnico etc.) ☐ Territorio (región, área de salud, barrio etc.) ☐ Otros. Especificar	☐	☐
CÁNCER DE CÉRVIX	Especifique qué variables (utilice todas): ☐ Edad ☐ Estatus socioeconómico (nivel de ingresos, ocupación, área de privación etc.) ☐ Nivel educativo ☐ Etnia (país o región, nacionalidad, grupo étnico etc.) ☐ Territorio (región, área de salud, barrio etc.) ☐ Otros. Especificar	☐	☐
CÁNCER COLORRECTAL	Especifique qué variables (utilice todas): ☐ Edad ☐ Sexo ☐ Estatus socioeconómico (nivel de ingresos, ocupación, área de privación etc.) ☐ Nivel educativo ☐ Etnia (país o región, nacionalidad, grupo étnico etc.) ☐ Territorio (región, área de salud, barrio etc.) ☐ Otros. Especificar	☐	☐

8. ¿Se ha identificado algún grupo o grupos específicos que participan en menor grado en el cribado?

Por favor marque la casilla correspondiente con una X. Si marca SÍ, especifique.

	SÍ	NO	NA
CÁNCER DE MAMA	Especificar:	☐	☐
CÁNCER DE CÉRVIX	Especificar:	☐	☐
CÁNCER COLORRECTAL	Especificar:	☐	☐

Comentarios:

9. ¿Se ha realizado algún tipo de **intervención para reducir las desigualdades** en los programas de cribado en su comunidad autónoma?

	SÍ	NO	NA
CÁNCER DE MAMA	☐	☐	☐
CÁNCER DE CÉRVIX	☐	☐	☐
CÁNCER COLORRECTAL	☐	☐	☐

9.1. Sólo si ha respondido SÍ en la P.9. enumere las intervenciones realizadas durante los últimos 5 años.

INTERVENCIÓN 1

Programa de cribado (Mama, cérvix, colorrectal):

Objetivo:

Población diana:

Tipo de intervención:

Resultados:

INTERVENCIÓN 2

Programa de cribado (Mama, cérvix, colorrectal):

Objetivo:

Población diana:

Tipo de intervención:

Resultados:

INTERVENCIÓN 3

Programa de cribado (Mama, cérvix, colorrectal):

Objetivo:

Población diana:

Tipo de intervención:

Resultados:

Comentarios:

10. ¿Hay algo más que quieran incluir en relación a la desigualdad en la participación en cribado de cáncer?

Por favor, si han **analizado las desigualdades** en sus programas de cribado o han realizado alguna intervención para reducirlas adjuntad **artículos, informes, documentos de apoyo (folletos, páginas web, etc.)** de vuestra experiencias de **buenas prácticas en materia de igualdad en cribado de cáncer.**

Muchas gracias por cumplimentar este cuestionario, su participación será de gran ayuda para integrar la equidad en los programas de cribado del cáncer.

ORIGINAL

Recibido: 24 de noviembre de 2020

Aceptado: 4 de diciembre de 2020

Publicado: 26 de enero de 2021

SATISFACCIÓN HACIA EL PROGRAMA DE CRIBADO DE CÁNCER DE MAMA DE BARCELONA POR PARTE DE LAS MUJERES: COMPARATIVA ENTRE 2006 Y 2016

Rosa Puigpinós-Riera (1,2,3) y Gemma Serral (1,2,3)

(1) Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB). Barcelona. España.
(2) CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid. España.
(3) Institut de Recerca Biomèdica Sant Pau (IIB St.Pau). Barcelona. España.

Las autoras declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: La satisfacción representa la vivencia subjetiva derivada del cumplimiento o incumplimiento de las expectativas que el sujeto tiene respecto a la asistencia. El debate generado por los programas de cribado, requiere estudiar la satisfacción como un elemento más en la evaluación. En el año 2006 se llevó a cabo en Barcelona un estudio sobre la satisfacción y las expectativas generadas alrededor del cribado. Diez años después se realizó otra con el fin de poder estudiar la evolución durante este tiempo. El objetivo del presente estudio es investigar la satisfacción con el Programa de Cribado del Cáncer de Mama (BCSP) de Barcelona y compararlo con los resultados obtenidos en un estudio previo realizado hace 10 años.

Métodos: Estudio transversal. La población de estudio fueron las mujeres de 50 a 69 años participantes en el PDPCM (105.528 mujeres). El muestreo fue aleatorio y estratificado por distritos; las fuentes de información fueron el padrón de habitantes y los registros de cada oficina técnica. Se llevó a cabo un análisis descriptivo y estratificado por edad y clase social. Se compararon los resultados con los del 2006. La correlación entre la satisfacción y la importancia mediante el coeficiente de relación de Pearson. Se ajustaron modelos de regresión logística.

Resultados: Destaca la satisfacción hacia la profesionalidad y el trato recibido. Las mujeres que declararon no sentirse nerviosas durante la espera de resultados, presentaron una OR=1,86 (IC95% 1,03-3,36) de sentirse muy satisfechas respecto a la información y OR=1,97 (IC95% 1,02-3,85) respecto a los equipamientos. Las no trabajadoras en activo se sintieron más satisfechas con la información OR=1,86 (IC95% 1,06-2,9). Las de clase media fueron las más satisfechas con la profesionalidad, OR=2,26 (IC95% 1,08-4,73) respecto clase alta.

Conclusiones: Es importante seguir trabajando la información que se facilita prestando especial atención a los grupos que se muestran menos satisfechos en el estudio llevado a cabo.

Palabras clave: Cribado cáncer de mama, Satisfacción, Promoción de la salud.

ABSTRACT

Satisfaction with the breast cancer screening program in Barcelona: a comparison between 2006 and 2016

Background: Satisfaction represents the subjective experience derived from the fulfillment or non-fulfillment of the expectations that the subject has regarding assistance. The debate generated by the screening programs requires studying satisfaction as one more element in the evaluation. In 2006, a study was carried out in Barcelona on the satisfaction and expectations generated around screening. Ten years later another was carried out in order to study evolution during this time. The objective of the current study is to investigate the satisfaction with the Breast Cancer Screening Program (BCSP) in Barcelona and to compare with the results obtained in a previous study carried out 10 years ago.

Methods: This was a cross-sectional study, whose study population was women participating in the BCSM. We conducted random sampling. The questionnaire asked for opinion about the informative materials and the information sessions, their level of participation (regular or irregular) and their overall satisfaction with the program. Women who had been referred for further examinations were asked specific questions about their satisfaction with the follow-up process. We conducted a descriptive analysis and compare the results to those obtained in the 2006 survey. We assessed the correlation between satisfaction and importance using the Pearson's correlation coefficient, and we also performed logistic regression analyses. All statistical analyses were conducted using SPSS.

Results: Participants were generally satisfied with the program, the professionalism and treatment received from the medical professionals. There was a significant positive correlation with the importance given to each of these dimensions. Women who stated that they did not feel nervous while waiting for the results of the mammography reported that they felt very satisfied with the information received [OR=1.86 (95% CI 1.03-3.36)] and with the equipment used [OR=1.97 (1.02-3.85)]. Non-working women were more satisfied with the information obtained [OR=1.86 (CI 1.06-2.9)]. Most of the results showed improvement with respect to those of the 2006 survey.

Conclusions: It's necessary to continue working towards providing the best possible information, and paying special attention to the most vulnerable groups.

Key words: Breast cancer screening, Satisfaction, Health promotion.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama sigue siendo el cáncer más común entre las mujeres de todo el mundo y particularmente aumenta en los países en vías de desarrollo en los que además se diagnostica en estadios más avanzados⁽¹⁾. Del mismo modo, la supervivencia oscila entre valores que van de más del 80% a los 5 años en países desarrollados a menos del 40% en los países más pobres⁽²⁾. De hecho, cuando el diagnóstico es en estadios avanzados el 69% de las pacientes mueren antes de los 5 años, ya que la supervivencia depende más del estadio en el diagnóstico que del tratamiento y las características del tumor⁽³⁾. La evidencia habla de que el cribado contribuye en un 20% a la reducción de la mortalidad⁽⁴⁾. Tal vez por esta razón, las mujeres de determinados países en donde el cribado no solo no existe, sino que además la salud es un bien privado al alcance solo de una parte de la población, el cáncer de mama sigue siendo una enfermedad temida sinónimo de muerte en muchos casos⁽⁵⁾.

Es pues dentro de esta constatación que se produce el auge de los cribados sobre todo en los países con sistemas de salud avanzados. La evidencia científica sobre los beneficios del cribado sobre la que se asientan los programas poblacionales, surge de 7 *Randomized Controlled Trials* (RCT) llevados a cabo en Estados Unidos, Canadá, Suecia y Escocia⁽⁶⁾.

En Barcelona, el actual programa de detección precoz de cáncer de mama (PDPCM) se pone en marcha en 1995 finalizando su completa implementación en la ciudad casi 10 años más tarde⁽⁷⁾. Teniendo en cuenta los resultados de los primeros cribados, así como las guías europeas para el cribado de cáncer de mama, la propuesta del PDPCM⁽⁸⁾ es la siguiente: programa de cribado tipo poblacional cuya población diana son las mujeres de 50 a 69 años, a las cuales se les propone una mamografía cada dos años. Cuando la

mujer se incorpora por primera vez al PDPCM, recibe una carta de presentación junto con un librito informativo, en el que se le habla de los beneficios del cribado pero también de los riesgos (falsos positivos, falsos negativos, cánceres de intervalo y sobrediagnóstico). Se las convoca a unas charlas informativas que se llevan a cabo en distintas zonas de la ciudad, de manera que todas las mujeres que quieran puedan acudir. Las mamografías se realizan en los principales hospitales de la red pública de la ciudad (Clínic, Sant Pau, Vall d'Hebron, Parc de Salut Mar y Esperança), los cuales les envían una carta dándoles día y hora, pudiendo cambiarla si no les va bien. En caso de no acudir a la cita, tienen una segunda citación. Junto a la citación, reciben también un folleto informativo con los principales mensajes clave del programa y los teléfonos de contacto. Una vez hecha la mamografía, en un máximo de dos semanas reciben el resultado por correo; en los casos en los que sea necesario realizar estudios adicionales, se las llama por teléfono dándoles cita en un plazo máximo de dos días. Por término medio, las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, en 30 días inician el tratamiento⁽⁹⁾.

En el año 2000 aparece una revisión llevada a cabo con los 7 RCT que pone en cuestión los cimientos del cribado. Los autores afirman que de los 7 RCT solo dos son metodológicamente aceptables y que los resultados sobre los beneficios del cribado son cuestionables⁽¹⁰⁾. A partir de este momento se abre un intenso debate sobre los riesgos y los beneficios vinculados al cribado sin llegar a un acuerdo. Lo que sí se consensua entre todas las partes es la necesidad de informar a las mujeres debidamente de los riesgos y beneficios, con el fin de que puedan tomar una decisión debidamente informada sobre si participan o no en el cribado, aunque esto vaya en detrimento de dicha participación⁽¹¹⁾, así como la implicación de la red de profesionales de atención primaria⁽¹²⁾. De esta manera es como se podría llegar al cribado personalizado,

en el cual con toda la información en cuanto a riesgos y beneficios así como los riesgos propios de cada mujer se da por adelantado a la toma de decisión. Este modelo de momento es aún una utopía, pues esta decisión la mujer la debe tomar con el médico de cabecera, el cual ha de tener toda la información y disponer del tiempo necesario, todo lo cual no parece factible al menos de momento^(13,14).

Delante de todo este debate, la realidad es que en nuestro contexto el cribado de cáncer de mama continúa realizándose teniendo en cuenta además el posicionamiento formulado por la OMS⁽¹⁵⁾ y recientemente también recomendado por la *European Breast Cancer*⁽¹⁶⁾. Anualmente se evalúa la actividad llevada a cabo, así como los resultados obtenidos en los distintos indicadores de impacto (participación, detección de tumores, recitación).

La satisfacción y la percepción que la población tiene sobre el programa es de rigor estudiarla con el fin de poder ir mejorando, al mismo tiempo que la controversia generada alrededor del cribado en los últimos años, hace que el control de calidad de éste cobre cada vez mayor relevancia. El estudio de la satisfacción es importante además, porque cubre todo el espectro de situaciones y experiencias que se pueden vivir, desde el momento en que se recibe la carta de citación hasta la obtención de los resultados⁽¹⁷⁾; la satisfacción que se define como “la medida en que la atención sanitaria y el estado de salud resultante cumplen con las expectativas del usuario”, representa la vivencia subjetiva derivada del cumplimiento o incumplimiento de las expectativas que el sujeto tiene respecto a algo, en este caso la asistencia^(18,19).

En Barcelona, se llevó a cabo una primera encuesta de satisfacción el año 2006. Se escogió una muestra aleatoria, representativa de las mujeres de 50 a 69 años en la que más

de la mitad de ellas habían participado en el PDPCM pero el resto no. En Barcelona, donde una elevada proporción de la población dispone de doble cobertura sanitaria (pública y privada), hacerse los controles ginecológicos y las mamografías a través de mutuas privadas es una práctica bastante extendida sobre todo en las clases sociales altas⁽²⁰⁾. A las mujeres que habían participado en el PDPCM se les llevó a cabo la entrevista sobre la percepción y la satisfacción hacia el PDPCM, mientras que a las no participantes, se les preguntó sobre las expectativas, es decir, qué tendría que ofrecer el PDPCM para motivarlas a participar en él⁽²¹⁾. El nivel de satisfacción con el programa en general fue alto y en el caso de las no participantes, el principal motivo por llevar a cabo controles por otras vías, fue por la creencia de que las mamografías es mejor realizarlas anualmente. Teniendo en cuenta, que la satisfacción por parte de los usuarios de un servicio y la calidad están estrechamente vinculados a la satisfacción de los profesionales proveedores del servicio⁽²²⁾ se llevó a cabo también una encuesta de percepción y satisfacción con el PDPCM entre los profesionales de la red de atención primaria, muy vinculados al programa en tanto que responsables de la salud de la población y del papel relevante que ocupan sus consejos y posicionamientos en la conducta de las personas⁽²³⁾. Entre los profesionales, el hecho de saber que existía el programa les daba seguridad sobre todo en el caso de las mujeres más vulnerables.

A los 10 años (en 2016), se llevó a cabo una segunda encuesta de satisfacción con el objetivo por un lado de describir la satisfacción de las mujeres participantes en el PDPCM respecto a las diferentes dimensiones del programa. Por otro lado, se pretende comparar los resultados obtenidos en esta encuesta con los de la llevada a cabo en el 2006 con el fin de valorar la evolución de los resultados.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal cuya población de estudio fueron las mujeres de 50 a 69 años participantes en el PDPCM. La ronda de cribado de la ciudad se lleva a cabo en dos años, y la participación media fue algo superior al 50%. Así pues, el número de mujeres participantes en la última ronda de cribado y que por tanto constituían la población de estudio fue de 105.528 mujeres.

A partir de aquí se llevó a cabo un muestreo aleatorio y estratificado por distritos teniendo en cuenta un 15% de no respuesta, con lo cual el tamaño de la muestra requerida era de 450 mujeres, entre las cuales también se seleccionó proporcionalmente las que habían de ser de reciente incorporación, es decir, de 50 a 52 años en el momento de ser convocadas.

Las fuentes de información fueron el padrón de habitantes para el muestreo y los registros de cada oficina técnica de los distintos hospitales para identificar las participantes.

En primer lugar, las mujeres recibieron una carta explicándoles el estudio que se pretendía llevar a cabo y se las informaba que en breve recibirían una llamada telefónica para realizar la encuesta las que así lo desearan. A las dos semanas se realizaba la llamada, de manera que las cartas fueron enviadas escalonadamente.

El cuestionario fue el mismo que se utilizó en el 2006, con el fin de tener comparabilidad, menos las preguntas referentes a expectativas. Constaba de las siguientes partes: opinión sobre los materiales informativos recibidos por el PDPCM (cartas, dípticos, folletos informativos); opinión sobre las sesiones informativas que se llevan a cabo a lo largo del año en los distintos distritos de la ciudad para informar sobre el PDPCM y en las que se invita de forma personalizada a las mujeres de

reciente incorporación al programa. Tipo de participación, clasificándose en participación regular aquellos casos en que la mujer participa cada vez que es convocada por el programa e irregular, cuando la mujer no participa cada vez que es convocada si no solamente algunas veces. Finalmente se preguntó sobre la satisfacción. En el caso de las mujeres que habían sido convocadas a estudios adicionales se les hacían unas preguntas específicas sobre la satisfacción durante el proceso de reconvocatoria. Las preguntas mayoritariamente tenían una batería de respuesta tipo escala de Likert.

Al final de la encuesta, había una batería de preguntas resumen de la satisfacción respecto a diferentes aspectos del programa: el programa en general, la organización, el trato recibido por los profesionales, la profesionalidad de éstos, la información recibida a lo largo del proceso y finalmente la satisfacción hacia las instalaciones e infraestructuras. A continuación, se preguntaba también sobre la importancia que se le da a cada uno de estos aspectos, ya que, si un aspecto es poco valorado, pero se le da importancia es evidente que es necesario invertir esfuerzos en mejorar este aspecto en concreto.

A partir de esta batería de preguntas se medía la satisfacción en las distintas áreas según los parámetros establecidos por el Gobierno Vasco. Según la categorización utilizada por el Servicio de Salud del Gobierno Vasco⁽²⁴⁾ para valorar las encuestas de satisfacción del PDPCM se considera: área de excelencia (cuando hay un 95% o más de mujeres satisfechas), área fuerte (cuando hay entre un 90 y 94% de mujeres satisfechas), áreas con posibles oportunidades de mejora (cuando el porcentaje de satisfacción oscila entre el 80 y el 89%) y área que requiere mejoras (cuando el porcentaje de satisfacción es menor del 80%).

Análisis. En primer lugar, se llevó a cabo un análisis descriptivo y estratificado por edad y

por clase social. Posteriormente se compararon los resultados obtenidos en los distintos parámetros de satisfacción con los obtenidos en la encuesta del 2006. Se estudió la correlación entre la satisfacción y la importancia que se concede a los distintos aspectos del programa mediante el coeficiente de relación de Pearson. A continuación se estudió los posibles determinantes de la satisfacción; para ello, la variable dependiente fue la satisfacción expresada respecto a las 6 dimensiones estudiadas y las independientes fueron: clase social (clase alta, media y baja), situación laboral (trabajadora en activo y otras situaciones), estado civil (casada o en pareja y otras situaciones), resultado de la mamografía de cribado (control a los dos años, estudios adicionales y control avanzado al año), nacionalidad (española, doble nacionalidad española y extranjera, extranjera). Se llevó a cabo un análisis descriptivo, comparativo con el año 2006 sobre la satisfacción con las siguientes variables: programa globalmente, organización, trato recibido, profesionalidad, información recibida e infraestructuras. Finalmente se ajustaron modelos de regresión logística. Se utilizó el paquete estadístico SPSS.

RESULTADOS

Finalmente, el número de mujeres que respondieron a la encuesta fueron 445, las cuales, tal como se llevó a cabo el muestreo, estaban proporcionalmente distribuidas según el tamaño del distrito y por grupos de edad (tabla 1). La mayoría, un 66,7%, estaban casadas o vivían en pareja, un 41,1% eran trabajadoras en activo y por clase social 20,7% eran de la clase social alta, 32,8% de la clase media y 31% pertenecían a la clase social baja.

En cuanto a la información suministrada desde el programa (tabla 2), en general la calificaban de clara y suficiente, destacando principalmente la carta de presentación que se enviaba a las que se incorporaban al programa

Tabla 1
Descripción de las mujeres.

Variables		n=445	% (100)
DISTRITO	Ciutat Vella	20	4,5
	Eixample	68	15,3
	Sants-Montjuïc	50	11,2
	Les Corts	22	5,6
	Sarrià-Sant Gervasi	25	5,6
	Gràcia	32	7,2
	Horta-Guinardó	51	11,5
	Nou Barris	54	12,1
	Sant Andreu	51	11,5
	Sant Martí	72	16,2
EDAD	50-54 años	86	19,3
	55-59 años	134	30,1
	60-64 años	137	30,8
	65-69	88	19,8
ESTADO CIVIL	Casada y/o en pareja	297	66,7
	Soltera	59	13,3
	Otras situaciones	89	20
SITUACION LABORAL	Trabaja	183	41,1
	Jubilada	115	25,8
	Otras situaciones	147	33,1
CLASE SOCIAL	Alta (I+II)	92	20,7
	Media (III)	146	32,8
	Baja (IV+V)	138	31
	Ns/nc	69+	15,5

Tabla 2
Opinión sobre los distintos materiales y sesiones informativas.

INFORMACIÓN CLARA Y SUFICIENTE	Totalmente de acuerdo + de acuerdo		Ni en acuerdo ni en desacuerdo, en desacuerdo y muy en desacuerdo	
Carta de presentación (n=262)	260	99,2%	2	0,8%
Librito informativa adjunto (n=162)	158	97,5%	4	2,5%
Carta de citación dando día y hora(n=419)	418	99,7%	1	0,3%
Folleto que acompaña carta de citación (n=151)	144	95,4%	7	4,6%
Sesión informativa (n=19)	18	94,7%	1	5,3%
Carta resultados de la mamografía (n=420)	380	90,5%	30	9,5%
ESTADO ANÍMICO	Tranquila		Preocupada, nervios, miedo, ni una cosa ni otra	
El día que se hizo la mamografía (n=445)	375	84,3%	70	15,7%
Los días de espera de los resultados (n=445)	300	67,4%	145	32,6%
Los resultados se presentan siempre sobre el total de mujeres de las que se obtuvo respuesta. El resto en la mayoría de los casos no se acordaban de los contenidos de los que se les preguntaba o dicen no haberlos recibido.				

por primera vez (99,2% pensaban que era clara y suficiente), y la carta de citación dando día y hora (99,7%). La carta que recibían con los resultados fue la que a su entender era menos clara y suficiente, aunque el porcentaje de mujeres que opinaban favorablemente eran del 90,5%. En cuanto al estado anímico que sentían el día que fueron a hacerse la mamografía, un 15,7% estaban entre preocupadas y nerviosas y los días en que esperan el resultado este porcentaje aumentaba al 32,6%.

En cuanto a los resultados obtenidos en la mamografía de cribado (tabla 3), tal como se observa cada año en las evaluaciones realizadas, el 87% fueron control a los dos años, un 1,6% control avanzado al año y un 6,7% (30 mujeres) tuvieron que ser sometidas a estudios adicionales, de las cuales 3 (10%) terminaron el proceso con un diagnóstico de cáncer. En cuanto a la información recibida durante el proceso de estudios adicionales, un 86,7% opinaban que fue clara y suficiente; respecto a la llamada que recibieron

Tabla 3
Resultados de la mamografía y proceso de estudios adicionales.

RESULTADOS DE LA MAMOGRAFIA	N		%	
Control a los dos años	387		86,9%	
Pruebas complementarias	30		6,7%	
Control avanzado al año	7		1,6%	
Otras situaciones	21		4,7%	
INFORMACIÓN RECIBIDA SUFICIENTE, CLARA Y TRANQUILIZADORA (en las mujeres a las que se les hizo e estudios adicionales n=30)	Totalmente de acuerdo + de acuerdo		Ni en acuerdo ni en desacuerdo, en desacuerdo y muy en desacuerdo	
El día que se hizo la mamografía (n=445)	18	60%	12	40%
Los días de espera de los resultados (n=445)	26	86,7%	4	136,3%
HASTA QUE PUNTO SE SINTIÓ ANGUSTIADA	Angustiada y muy angustiada		Ni poco ni mucho o en absoluto	
Hasta qué punto se sintió angustiada	16	53,3%	14	46,7
RESULTADO FINAL DEL PROCESO DE ESTUDIOS ADICIONALES	N		%	
Control a los dos años	33		76,7%	
Control avanzado al año	4		13,3%	
Cáncer	3		10%	

para comunicarles la necesidad de llevar a cabo estudios adicionales y con la intención de tranquilizar a la mujer y poder responder a sus dudas; un 60% opinaba que esta llamada fue lo suficientemente tranquilizadora e informativa.

En cuanto a la satisfacción hacia las distintas dimensiones del programa, la mayoría estuvieron entre muy satisfechas y satisfechas, destacando la satisfacción hacia la profesionalidad y el trato recibido por parte de los profesionales del programa en el que mayoritariamente se mostraban muy satisfechas, siendo la información

y los equipamientos los peor valorados (tabla 4). En general, el grado de satisfacción que manifestaron estaba correlacionado con la importancia que le daban a cada una de estas dimensiones, a excepción quizás de la valoración del programa en su conjunto, respecto al cual un 90,8% pensaban que era muy importante pero solo un 59,6% decían sentirse muy satisfechas. Como puede observarse en la tabla 4, los valores de correlación mostraban todos ellos una correlación positiva y significativa, siendo la profesionalidad la dimensión que mayor correlación mostró entre satisfacción e importancia.

Tabla 4
Satisfacción e importancia que se da a los distintos aspectos del programa.

SATISFACCIÓN	Muy satisfecha		Bastante satisfecha		Insatisfecha o ni una cosa ni la otra	
El programa en su conjunto	265	59,6%	165	37,1%	15	3,4%
Organización del programa	233	52,4%	177	39,8%	35	7,9%
Trato recibido	327	73,5%	100	22,5%	18	4,1%
Profesionalidad	350	79%	75	16,9%	20	4,5%
Información recibida en el proce-so	205	46,4%	186	42,1%	54	12,1%
Equipamientos	205	46,1%	205	46,1	35	7,9%
IMPORTANCIA	Muy importante		Importante		Ni poco ni mucho + N/Nc	
Programa en su conjunto	404	90.8%	35	7,9%	6	1,3%
Organización	272	61,3%	164	36,9%	8	1,8%
Trato recibido	390	87,8%	49	11,0%	5	1,1%
Profesionalidad	409	91,9%	32	7,2%	4	0,9%
Información	300	67,9%	137	31,0%	5	1,1%
Equipamientos	252	56,9%	179	40,4%	12	2,7%
CORRELACIÓN SATISFACCIÓN / IMPORTANCIA	Valor r ^(*)			Significación bilateral		
Programa en conjunto	0,292			<0,001		
Organización	0,286			<0,001		
Trato recibido	0,137			<0,001		
Profesionalidad	0,302			<0,001		
Información recibida	0,196			<0,001		
Equipamiento	0,248			<0,001		
(*) Los valores oscilan entre -1 y 1, indicando correlación positiva los valores positivos.						

En cuanto a los determinantes que pueden influir en estos resultados (tabla 5), solo en la información la profesionalidad y los equipamientos e infraestructuras se encontró alguna variación. Las mujeres que declararon no

sentirse nerviosas en el momento de esperar los resultados de la mamografía, presentaron una OR=1,86 (IC95% 1,03-3,36) de sentirse muy satisfechas respecto a la información recibida y una OR=1,97 (IC95% 1,02-3,85) de sentirse

muy satisfechas respecto a los equipamientos que las que se sentían nerviosas. Las mujeres que no eran trabajadoras en activo también se sintieron más satisfechas con la información obtenida con una OR=1,86 (IC95% 1,06-2,9). En cuanto a la profesionalidad las de clase media fueron las que más satisfechas se sintieron, con una OR=2.26 (IC95% 1,08-4,73) que las de clase alta.

Respecto al 2006 (tabla 6), la satisfacción había mejorado en las áreas de programa en general, profesionalidad, información e infraestructuras, manteniéndose las tres primeras en el área de excelencia y permaneciendo las infraestructuras a pesar de la mejora experimentada en el área de posibles oportunidades de mejora. La satisfacción con el trato recibido prácticamente no había variado manteniéndose en el área de

Tabla 5
Modelos de Poisson de la satisfacción en los distintos dimensiones del programa.

INFORMACIÓN: muy satisfecha / otras valoraciones	OR	P	IC 95%
No ser trabajadora en activo	1,76	0,029	1,06-2,9
No estar nerviosa esperando resultados	1,86	0,038	1,03-3,36
PROFESIONALIDAD: muy satisfecha / otras valoraciones	OR	P	IC 95%
Mujeres de clase media	2,26	0,037	1,08-4,73
EQUIPAMIENTOS / INFRAESTRUCTURAS: muy satisfecha / otras valoraciones	OR	P	IC 95%
No estar nerviosa esperando resultados	1,97	0,045	1,02-3,85

Tabla 6
Evolución de los indicadores de satisfacción entre 2006 y 2016.

	2006	2016	
	Satisfacción global(*)	Satisfacción global	Importancia(**)
Programa	95,4%	96,7%	98,7%
VALORACIÓN	Área Excelencia	Área Excelencia	Se mantiene
Organización	96,0%	92,2%	98,2%
VALORACIÓN	Área Excelencia	Área fuerte	Ha disminuido
Trato recibido	96,6	96,0%	98,8%
VALORACIÓN	Área excelencia	Área excelencia	Se mantiene
Profesionalidad	95,1	95,9	99,1%
VALORACIÓN	Área excelencia	Área excelencia	Ligero aumento
Información	86,3	88,5	98,9%
VALORACIÓN	Posibles oportunidades de mejora	Posibles oportunidades de mejora	Ha mejorado
Infraestructuras	83,1	92,2	97,3%
VALORACIÓN	Posibles oportunidades de mejora	Área fuerte	Ha mejorado

(*) Satisfacción global = muy satisfecha + satisfecha; (**) Importancia = muy importante + importante.

excelencia. En la organización la satisfacción había disminuido respecto al 2006, pasando de un 96% que se sintieron satisfechas y/o muy satisfechas en el 2006 a un 92,2%, situándose en el área fuerte.

DISCUSIÓN

En general, la buena percepción que se tiene del programa y la satisfacción respecto a las distintas dimensiones es muy alta.

En nuestro estudio los profesionales son muy bien valorados, siendo un 79% que se muestran muy satisfechas, mientras que en un estudio llevado a cabo en Roma, son un 69,3% las que se sienten muy satisfechas. Del mismo modo en este estudio algunas mujeres declaran haber tenido un tiempo de espera para obtener los resultados de dos meses o más, produciendo descontento y también declaran que el servicio de atención telefónica (*hotline*) no siempre responde⁽²⁵⁾. En el PDPCM de Barcelona, el tiempo máximo de espera es de dos semanas, siendo aproximadamente entre 5 y 7 días lo que suelen tardar las mujeres en recibir los resultados acortando así el tiempo de nerviosismo, el cual suele ser más elevado cuando se está esperando recibir los resultados.

El tiempo de espera en la obtención de resultados es importante que sea lo más corto posible. En nuestro estudio es el momento en el que las mujeres sienten más intranquilidad o nerviosismo y si además los resultados que esperan están relacionados con estudios adicionales esta sensación se incrementa, siendo el máximo de tiempo tolerable el de una semana⁽²⁶⁾. Del mismo modo, las experiencias vividas a lo largo del proceso, así como el tipo de resultados finales también tienen relación con la percepción que finalmente se tiene del proceso del cribado en general⁽²⁷⁾.

En nuestro programa, las exploraciones clínicas de mama en el proceso del cribado, solo se realizan en determinados casos, como por ejemplo en algunas mujeres con mamas densas. Contrariamente a lo que podríamos suponer, el hecho de realizar estas exploraciones parece generar una mayor satisfacción en las mujeres por el hecho de sentir que son mejor controladas⁽²⁸⁾.

Un hecho constatado en un estudio llevado a cabo en Dinamarca y que influye negativamente en la percepción y satisfacción del cribado, es cuando las mujeres al ser invitadas a participar en el programa de cribado, se sienten como obligadas a acudir, en lugar de vivirlo simplemente como un servicio que se les ofrece⁽²⁹⁾, lo cual de nuevo nos lleva a plantear la importancia de cuidar muy bien todos los aspectos vinculados a comunicación, información, así como el lenguaje empleado.

Un efecto importante del cribado de cáncer de mama en nuestro entorno, es su contribución a la disminución de las desigualdades, sobretudo el de estrategia poblacional, por el hecho de ser ofrecido por igual a todas las mujeres⁽²⁰⁾. Aun así, en aquellos sectores de la población más vulnerables aun es complicado conseguir un seguimiento dentro del programa por casuísticas diversas que pueden ir desde barreras idiomáticas o culturales⁽³⁰⁾ hasta de tipo pobreza extrema, etc. Algunas experiencias constatan que si se detecta a tiempo estos sectores de población más vulnerables, la figura de un profesional conocido como *Patient Navigation* (PN), que haga un acompañamiento que les ayude a superar estas barreras (idiomáticas, administrativas etc), contribuye a aumentar la participación en el cribado por parte de estos sectores de población. Del mismo modo, se sienten satisfechas no solo con el cribado si no con la red de atención sanitaria en general, contribuyendo así a una mejor adherencia de estos grupos más vulnerables⁽³¹⁾.

Limitaciones. La principal limitación es que, si bien se ha escogido una muestra representativa del colectivo de mujeres participantes en el programa, el número de mujeres sometidas a estudios adicionales o con diagnóstico de cáncer es pequeño para poder llevar a cabo análisis más precisos que permitan detectar cambios o diferencias según estos parámetros.

Fortalezas. La principal fortaleza de este estudio es que es el segundo llevado a cabo y que por tanto nos permite establecer comparaciones y valorar la evolución de los resultados con el tiempo, lo cual tendría que ser integrado casi de manera rutinaria como un elemento más a tener en cuenta a la hora de evaluar el programa.

Conclusiones. Nuestro estudio muestra unos niveles muy altos de satisfacción de las mujeres con el programa, habiendo mejorado en casi todos los aspectos respecto a los resultados obtenidos en el 2006. El único aspecto en el que la satisfacción ha disminuido ligeramente es en la organización en general del programa; tal vez ello sea debido a cambios organizativos acaecidos en el programa durante este tiempo, de manera que la oficina técnica responsable de la coordinación del programa a nivel de ciudad, pierde parte de sus funciones las cuales son asumidas a otro nivel y ha habido cambios en aspectos de comunicación que también pueden estar afectando. Por otro lado, algunos aspectos a tener en cuenta a la hora de mejorar es una atención aún más personalizada a las mujeres en proceso de estudios adicionales, ser consciente del estado de nerviosismo o ansiedad de muchas mujeres mientras esperan los resultados y seguir atendiendo a las diferencias de clase. Aun así, estamos hablando de niveles de satisfacción global del 90% o más, todo lo cual no deja de ser unos resultados por los que nos podemos felicitar. Hay que continuar incidiendo sobretudo en informar debidamente a las mujeres de todos los aspectos relativos al cribado con el fin de que sean plenamente conscientes de la decisión de participar o no.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Ed. Bernard W. Stewart and Christopher P. Wild. Lyon 2014. ISBN 978-92-832-0443-5.
2. Coleman M, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, Baili P, Rachet B, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Weir HK, Elwood JM, Tsukuma H, Koifman S, Azevedo e Silva G, Francisci S, Santaquilani M, Verdecchia A, Storm HH, Young JL and the CONCORD Working Group. Cancer Survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncology* 2008; 9: 730-756.
3. International Agency for Research on Cancer. Breast cancer screening. In: IARC handbook of cancer prevention, vol. 15. Lyon: IARC; 2014. ISBN-13 (Print Book) 978-92-832-3015-1.
4. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Moratlity and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *APJCP* 2016; 17: 43-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.S3.43>
5. Pons-Vigués M, Puigpinós-Riera R, Serral G, Pasarin MI, Rodríguez D, Pérez G, Benet J, Casamitjana M, Borrell C. Knowledge, attitude and perceptions of breast cancer screening among native and immigrant women in Barcelona, Spain. *Psycho-Oncology* 2011. DOI: 10.1002/pon.1940
6. Paci E, Alexander FE. Study Design of Randomized Controlled Clinical Trial of Breast Cancer Screening. *J Nat Cancer Ins* 1997; monographs 22: 21-25.
7. Agència de Salut Pública de Barcelona. Butlletí Informatiu de l'Oficina Tècnica del Programa de Detecció Precoç de Càncer de Mama a Barcelona. Barcelona Num 1. Agència de Salut Pública de Barcelona, 2005. www.aspb.cat/quefem/documents_cancer_mama.htm
8. Programa de Detecció Precoç del Càncer de Mama a Barcelona. Document Marc 1994. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Consorci Sanitari de Barcelona, 1994.

9. Agència de Salut Pública de Barcelona. Buitlletí Informatiu de l'Oficina Tècnica del Programa de Detecció Precoç de Càncer de Mama a Barcelona. Barcelona, Num 3: Agència de Salut Pública de Barcelona, 2006. www.aspb.cat/quefem/documents_cancer_mama.htm
10. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355:129-34.
11. Borras JM, Espinas JA, Castells X. La evidencia del cribado del cáncer de mama: la historia continua. *Gac Sanit* 2003; 17(3): 249-255.
12. Castells X, Sala M, Salas D, Ascunze N, Zubizarreta R, Casamitjana M. Reflexiones sobre las prácticas de diagnóstico precoz del cáncer en España. *Gac Sanit* 2009; 23 (3): 244-249.
13. Keating NL, Pace LE. Breast Cancer Screening in 2018. Time for Shared Decision Making. *JAMA* 2018; 319 (17): 1814-1815.
14. World Health Organization. WHO position paper on mammography screening. Geneva: World Health Organization; 2014. http://www.who.int/cancer/publications/mammography_screening/en/
15. European Commission Initiative on Breast Cancer. Recommendations from the European Breast Cancer Guidelines. European Commission on Breast Cancer 2019. <https://ecib.jdr.europa.eu/recomendations>
16. Nelson R. Personalized Breast Cancer Screening: Realistic and Feasible? *Medscape*, 2019.
17. Deandrea S, Salakari M, Neamtii L, Ulutürk A, Lerda D, Pylkkänen L. Validated tools measuring women's satisfaction in breast cancer screening programmes: A systematic review. *The Breast* 2018; 39: 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.03.001>
18. Rodríguez Pérez MP, Grande Armesto M. Calidad asistencial: Concepto, dimensiones y desarrollo operativo [Internet]. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad; 2014.
19. Villodre R, Calero R, Gallarza MG. La satisfacción del cliente como indicador de calidad en neurorehabilitación. *Cuadernos de estudios empresariales* 2014; 24: 131-147. http://dx.doi.org/10.5209/rev_CESE.2014.v24.48614
20. Puigpinós-Riera R, Serral G, Pons-Vigués M, Palència L, Rodríguez-Sanz M, Borrell C. Evolution of Inequalities in Breast and Cervical Cancer Screening in Barcelona: Population Surveys 1992, 2001 and 2006. *J Women's Health* 2011; 20 (11): 1721-1727. DOI: 10.1089/jwh.2010.2478
21. Serral-Cano G, Puigpinós-Riera R, Robles-Garrido I, Pons-Vigués M, Borrell C. Satisfacción y expectativas de las mujeres participantes y no participantes en el Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama de Barcelona tras 10 años de funcionamiento. *Rev Esp Salud Pública* 2010; 84: 717-729.
22. Massip Pérez C, Ortiz Reyes RM, Llantá Abreu MC, Peña Fortes M, Infante Ochoa I. La evaluación de la satisfacción en salud: un reto a la calidad. *Rev Cubana Salud Pública* [Internet]. 2008 Dic [citado 2019 Jun 18]; 34(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662008000400013&lng=es.
23. Serral G, Puigpinós-Riera R, Maydana E, Pons-Vigués M, Borrell C. Percepción de los profesionales de salud sobre el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama en Barcelona. *Rev Calid Asist* 2013; 28 (4): 244-253.
24. Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama. Encuesta de Satisfacción de Usuaras 2015. Eusko Jaurlaritza. Gobierno Vasco. Departamento de Salud, 2016.
25. Unim B, Boggi R, Napoli M, fulgenzi R, Landi A, La Torre G. Women's satisfaction with mammography and predictors of participation in an organized breast cancer screening program: Perspectives of a Local Health Unit in Rome. *Public Health* 2018; (155): 91-94.
26. Molina-Barceló A, Salas Trejo D, Miranda García J. Satisfacción de las mujeres con la duración del proceso de valoración adicional en el cribado mamográfico. *Gac Sanit* 2011; 25(5): 357-362.

27. Saladié F, Poblet C, Sirgo A, Galceran J. The Breast Journal 2008; 14 (3): 315-316.
28. Ah Han M, Kwan Jun J, Son Choi K, Park E.C, Lee HY. Satisfaction in the National Screening Program for Breast Cancer with and without Clinical Breast Examination. Asian Pacific J of Cancer Prev 2012; 13: 63-67. DOI: <http://www.dx.doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.1.063>
29. Gabel P, Bach Larsen M, Bjørnholt Nielsen P, Brand Svendstrup D, Andersen B. Satisfaction, discomfort, obligations and concerns in population-based breast cancer screening: cross-sectional study in a Danish population. Health Services Research 2017; 17: 489 DOI: 10.1186/s12913-017-2438-2
30. Pons-Vigués M, Puigpinós-Riera R, Rodríguez D, Fernández de Sanmamed MJ, Pasarín MI, Pérez G, Borrell C, Casamitjana M, Benet J. Country of origin and prevention of breast cancer: Beliefs, Knowledge and Barriers. Health & Place 2012; 18: 1270-1281.
31. Hermann EA, Ashburner JM, Atlas SJ, Chang Y, Percac-Lima S. Satisfaction With Health Care Among Patients Navigated for Preventive Cancer Screening. J Patient Experience 2018; 5 (3): 225-230.

ORIGINAL

Recibido: 23 de diciembre de 2020

Aceptado: 14 de enero de 2021

Publicado: 26 de enero de 2021

¿ACEPTAN LAS MUJERES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA LA AUTO-TOMA COMO FORMA DE CRIBADO DE CÁNCER DE CÉRVIX?

María Besó Delgado (1,2), Josefa Ibáñez Cabanell (1,2), Ana Molina-Barceló (2), Oscar Zurriaga Llorens (3,4,5,6) y Dolores Salas Trejo (1,2)

(1) Servicio de Prevención y Promoción en el Entorno Sanitario. Dirección General de Salud Pública. Valencia. España.

(2) Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana, FISABIO. Área de Cáncer y Salud Pública. Valencia. España.

(3) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal. Universidad de Valencia. Valencia. España.

(4) Dirección General de Salud Pública. Generalitat Valenciana. Valencia. España.

(5) CIBER de Epidemiología y Salud Pública. España.

(6) Unidad Mixta de Investigación en Enfermedades Raras. FISABIO-UEVG. Valencia. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: El uso de la auto-toma para determinación del Virus del Papiloma Humano (VPH), podría facilitar la implantación de los programas de cribado poblacional y aumentar la participación de las mujeres. El objetivo de estudio fue conocer los conocimientos y actitudes de las mujeres frente al cribado del cáncer de cérvix y la aceptación de la auto-toma como método de cribado para la detección del VPH.

Métodos: Estudio transversal analítico mediante encuesta telefónica realizada a una muestra aleatoria de 389 mujeres entre 35 y 65 años de la Comunitat Valenciana. Se preguntó a las mujeres sobre prácticas preventivas previas, actitudes y conocimientos del cribado, y la preferencia por la determinación de VPH mediante auto-toma o por un profesional sanitario.

Resultados: El 86,9% de las mujeres encuestadas prefirieron la auto-toma como método de cribado y el 93,3% se habían realizado una citología cervical previa. El 51,4% de las mujeres tenían un nivel de conocimiento alto sobre el cribado del cáncer de cérvix. Las mujeres de menor edad (POR 9,26; IC95%:1,04-24,38), mayor nivel de estudios (POR 4,6; IC95%:1,92-11,00), y mayor nivel de conocimientos (POR 2,78; IC95%:1,69-9,29), presentaron preferencias mayores por la determinación de VPH mediante auto-toma. La tendencia en la edad, nivel de estudios y conocimientos fue la misma para la prevalencia de realización de la citología cervical previa.

Conclusiones: La aceptación de la auto-toma como método de cribado del cáncer de cérvix es elevada entre las mujeres. Se deben dedicar esfuerzos para aumentar el conocimiento en las mujeres para reducir posibles desigualdades de acceso y fomentar una participación informada.

Palabras clave: Aceptación, Cribado poblacional, VPH, Auto-toma, Participación, Encuesta, Cribado cáncer cérvix, Desigualdades sociales.

ABSTRACT

Do women in the Valencian Community accept self-sampling as a form of cervical cancer screening?

Background: The use of new devices such as the self-sampling for the determination of the Human Papilloma Virus (HPV), could facilitate the implementation of population screening programs and increase the participation of women. The objective of the study was to find out the women's knowledge and attitudes towards cervical cancer screening as well as the acceptability of self-sampling.

Methods: Analytical cross-sectional study by telephone survey carried out on a random sample of 389 women from 35 to 65 years of age. The women were asked about their attitudes and knowledge of the screening and preference for HPV determination by self-sampling or by a healthcare professional.

Results: 86.9% of the women preferred self-sampling as a screening method and 93.3% had undergone a previous cervical cytology. 51.4% of the women had a high level of knowledge about cervical cancer screening. Younger women (POR 9.26; 95% CI 1.04-24.38), higher level of education (POR 4.6; 95% CI: 1.92-11.00), and higher level of knowledge (POR 2.78; 95% CI: 1.69-9.29), presented higher preferences for the determination of HPV by self-sampling. The trend in age, educational level and knowledge was the same for the prevalence of previous cervical cytology.

Conclusions: The acceptance of self-testing as a method of cervical cancer screening is high among women. Efforts should be made to raise awareness among women to reduce possible inequalities in access and to encourage informed participation.

Key words: Acceptance, Population screening, HPV, Self-sampling, Participation, Survey, Cervical cancer screening, Social inequalities.

INTRODUCCIÓN

La causa fundamental del cáncer de cérvix es la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo. La mayor parte de las infecciones son inocuas y regresan de forma espontánea, pero la infección persistente por el virus del papiloma puede causar cáncer del cuello uterino.

El cáncer de cérvix produce en el mundo la muerte de 6,9 por cada 100.000 mujeres anualmente y en España 3,6 por cada 100.000. El cáncer de cérvix es una de las neoplasias malignas que se pueden controlar más eficazmente mediante programas de detección precoz y tratamiento de lesiones precursoras⁽¹⁾. Se estima que los programas de cribado de cáncer de cérvix organizados y de base poblacional pueden reducir la incidencia de la enfermedad en hasta un 80%⁽²⁾.

Hasta ahora, las actividades de cribado de cáncer de cérvix que se realizaban en la Comunitat Valenciana, así como en la mayor parte de las comunidades autónomas (CCAA), eran de tipo oportunista. Sin embargo, en abril de 2019 el cribado poblacional de cáncer de cérvix fue introducido en la Cartera de Servicios Comunes del Sistema Nacional de Salud, en la *Orden SCB/480/2019*⁽³⁾, dando instrucción a todas las CCAA para su introducción en el plazo de 5 años. Los criterios de cribado incluyen la realización de citología cervical a mujeres de 25 a 34 años y determinación de VPH a mujeres de 35 a 65 años. Estas instrucciones se ajustan a las descritas por la Unión Europea, en la Guía Europea de Calidad de Cribado de Cáncer de Cérvix⁽⁴⁾.

En la mayoría de programas de cribado de cáncer de cérvix la toma de la muestra se realiza por personal sanitario. En los últimos años se han desarrollado nuevos dispositivos para la

recogida de muestra cervicovaginal para la detección del VPH que permiten a la mujer recoger su propia muestra. A estos dispositivos se les denomina “auto-toma”.

Numerosos estudios indican que estas muestras cervicovaginales para la detección del VPH, ya sean tomadas por profesionales o por la propia mujer, disponen de una validez similar⁽⁵⁾.

De esta forma, la auto-toma es un método innovador que permite a la mujer recoger su propia muestra vaginal, permitiendo así afrontar importantes barreras de género y socioculturales, como el miedo, la vergüenza, y el pudor, toda vez que facilita su participación al disminuir el tiempo empleado para su realización^(6,7). Este método presenta otras ventajas como el poder hacer frente a la implantación de un programa poblacional disminuyendo los costes y los recursos de personal sanitario necesarios.

Algunos estudios recientes realizados en Europa están mostrando que las mujeres tienen una actitud positiva hacia la auto-toma, a pesar de que manifiestan dudas en relación a la fiabilidad de la prueba^(8,9,10). Existen numerosos ejemplos de implantación de estrategias de cribado híbridas que ofrecen a las mujeres la posibilidad de elegir entre realizarse la prueba mediante la auto-toma o acudir al centro de salud, lo que está mostrando un aumento de la participación⁽¹¹⁾. Así mismo se está observando que la auto-toma reduce desigualdades sociales en el acceso a los programas de cribado⁽¹²⁾.

En la Comunitat Valenciana, en el actual cribado oportunista de cáncer de cérvix se realiza citología vaginal por personal sanitario. No existe en este contexto, ni tampoco en el resto de España, estudios sobre el uso de la auto-toma y, por tanto, no se conoce la actitud de las mujeres frente a su empleo como método de cribado de cáncer de cérvix.

Este estudio tuvo como objetivo analizar los conocimientos y actitudes sobre el cribado de cáncer de cérvix en las mujeres de la Comunidad Valenciana y su actitud frente a la utilización de la auto-toma como prueba de cribado para la detección del VPH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio, población y muestra. Se realizó una encuesta telefónica a una muestra representativa de la población a estudio (mujeres empadronadas en la Comunidad Valenciana con edades comprendidas entre 35 y 65 años). La muestra necesaria para la representatividad de la población diana, con un nivel de confianza del 95%, fue de 375 mujeres. Estimando un índice de respuesta aproximado del 50%, se extrajo mediante muestreo aleatorio simple del Sistema de Información Población (SIP) la información de 750 mujeres.

Recogida de datos y variables de estudio. Se diseñó una encuesta *ad hoc* para la realización de dicho estudio que constaba de 26 preguntas que recogían conocimientos y actitudes de las mujeres respecto de los programas de cribado poblacional, del cribado de cáncer de cérvix y de la auto-toma como modelo de cribado. La estructura del cuestionario se recoge en **anexo I**. El cuestionario fue probado previamente en una muestra de 20 mujeres para validar su comprensibilidad, duración y con ello factibilidad. Las mujeres fueron llamadas para su realización durante el mes de enero de 2020.

La preferencia de determinación de VPH mediante auto-toma o profesional sanitario, y la realización de citología cervical en los últimos 5 años fueron las variables independientes en este estudio.

Las variables dependientes se estructuraban en variables sociodemográficas, de conocimientos y de actitudes. Las variables

sociodemográficas recogidas fueron la edad, país de nacimiento, situación laboral y nivel de estudios. Las variables de conocimientos recogían el conocimiento sobre: la importancia de detección precoz de cáncer de cérvix, otras campañas de detección precoz, la citología cervical o prueba de Papanicolaou, la sinonimia entre los términos cérvix y cuello de útero, el VPH y la causalidad entre el VPH y el cáncer de cérvix. Respecto al conocimiento de estos conceptos recogido en 6 preguntas, se elaboró un índice para su relación con la preferencia de realización de por auto-toma o personas sanitario. Se asignó *nivel bajo* de conocimientos si conocían 2 preguntas, *nivel medio* si conocían 3 o 4 y *nivel elevado* si conocían 5 o 6. El índice elaborado para su relación con la citología previa constaba de *nivel bajo* de conocimientos si conocían 1 o ninguna pregunta, *nivel medio* si conocían 2 y *nivel elevado* si conocían 3 o 4. Las preguntas sobre consideración conveniente de cribado de cáncer de cérvix y haber oído hablar antes de la citología cervical no fueron tenidas en cuenta para la elaboración de este índice.

Las actitudes de las mujeres frente al cribado del cáncer fueron valoradas según su participación previa, en caso de estar indicado por edad, en los programas de prevención de cáncer de colon (PPCCR) y mama (PPCM). La participación en el cribado de cáncer de cérvix fue considerada también una variable dependiente en el análisis bivariable y multivariable de aceptación de la auto-toma.

Se construyó un índice de actitudes valorando la participación en el PPCM, PPCCR y cribado de cáncer cérvix en los últimos 5 años. Las categorías fueron haber participado en todos, alguno o ninguno de los programas de los que, según su edad, eran población diana.

La encuesta recogía la frecuencia y lugar de realización de la citología además de otros

aspectos relacionados con su realización (molestia o dolor sentido, vergüenza, dificultad de desplazamiento y tiempo empleado). Se preguntó asimismo sobre las causas de no realización.

Tras explicar el funcionamiento de la auto-toma, se valoró la fiabilidad, factibilidad, facilidad, comodidad, incompatibilidad con creencias religiosas, el dolor esperado y la vergüenza de realización de la prueba sobre una escala tipo Likert del 1 al 5. También se recogió la preferencia por la realización de citología en caso de obtener un resultado positivo en la auto-toma y por la realización de auto-toma en caso de ser introducida como prueba de cribado poblacional.

Aspectos éticos. Este cuestionario fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Dirección General de Salud Pública y Centro Superior de Investigación en Salud Pública (núm. 20191010/06).

Métodos estadísticos. En primer lugar, se realizó un estudio descriptivo de las casusas de no participación y de las variables dependientes e independientes del estudio.

En los estudios bivariantes y multivariantes se emplearon modelos de regresión logística para estudiar el efecto de las variables explicativas en las variables respuesta, expresando los resultados mediante razón de odds de prevalencias (POR), y acompañado de los IC al 95%, para la significación de los resultados. Se realizaron pruebas T de Student para medir el efecto de la edad sobre las diferentes variables dependientes.

Se realizaron pruebas de tendencia lineal de Mantel Haenszel (MH) para las variables categóricas ordenadas. La significación de las

pruebas realizadas se consideró con valores de p inferiores a 0,05. Para los análisis estadísticos se empleó el programa estadístico Stata 13.1.

RESULTADOS

Del total de mujeres disponibles para el estudio ($n=750$ mujeres), el 7,7% ($n=58$) no disponían de teléfono de contacto. Se llamó para realizar la encuesta a 692 mujeres. En 247 casos (35,7%) no se consiguió contactar con la mujer. El 85,3% (389 mujeres) de las mujeres contactadas aceptaron participar en la encuesta. Los porcentajes y causa de respuesta y participación se muestran en la [tabla 1](#).

Finalmente se obtuvieron datos de 389 mujeres (86,1%), sobre las que se realizó el análisis de los resultados.

La edad media de las mujeres era de 48,3 (desviación estándar 38,3). El 93,3% eran origen español, el 69,5% se encontraban en situación laboral activa, 57,2% tenían estudios de formación profesional (FP) o superiores y el 97,4% dijeron tener un centro de salud cercano a su domicilio ([tabla 2](#)). En relación a los conocimientos de los cribados, el 61,7% (240) han oído hablar del VPH y de ellas el 84,7% (205) sabía que el VPH causa cáncer de cuello de útero. El porcentaje de mujeres con nivel de conocimientos bajo fue de 10,5%, 38,1% con conocimientos medio y 51,4% para conocimientos altos.

Para aquellas mujeres que les correspondía por edad, el 94,1% habían participado en el cribado de cáncer de mama, el 71,5% en el de colon y el 93,3% en el de cérvix. El 1,8% no había participado en ninguno, el 20,1% en alguno y el 78,15% en todos los programas para los que eran población diana. Los resultados relativos a las preguntas de conocimientos y actitudes se muestran detalladamente en la [tabla 3](#).

Tabla 1
Porcentajes de respuesta y participación, según causas, en la encuesta para valoración de conocimiento y actitudes frente al cribado de cáncer cervical.

Respuestas y causas		Asignación de teléfono en las mujeres seleccionadas N (%)	Contacto telefónico en las mujeres telefonadas N (%)	NO contacto N (%)	Aceptación participación en las mujeres contactadas N (%)	NO participación N (%)
Respuesta	Total	750 (100)	692 (100)	247 (100)	455 (100)	56 (12,3)
	No	58 (7,7)	247 (35,7)	-	56 (12,3)	-
	Sí	692 (92,3)	455 (65,8)	-	389 (85,3)	-
Causa de no contacto	No contesta, apagado...	-	-	188 (76,1)	-	-
	Teléfono erróneo	-	-	52 (21,1)	-	-
	No está en casa, vive fuera	-	-	7 (2,8)	-	-
Causa de no aceptación de participación	No indica motivo	-	-	-	-	20 (35,7)
	No tiene tiempo	-	-	-	-	14 (25,0)
	No le interesa	-	-	-	-	14 (25,0)
	No conoce el idioma	-	-	-	-	11 (19,6)
	No confía en encuesta	-	-	-	-	3 (5,4)
	Está enferma	-	-	-	-	1 (1,8)

Tabla 2 Descriptivo de las características socioculturales de las mujeres encuestadas.			
Características	Categoría	N	%
Edad categórica	35-39	66	17,0
	40-44	86	22,1
	45-49	79	20,3
	50-54	51	13,1
	55-59	58	14,9
	60-65	49	12,6
País de origen	España	363	93,3
	Extranjero	26	6,7
Nivel de Estudios	Sin estudios	9	2,3
	Primaria	80	20,6
	Secundaria	63	16,2
	FP	129	33,2
	Licenciatura o más	105	27,0
	Desconocido	3	0,8
Situación Laboral	Activa	269	69,5
	No activa	118	30,5
Centro salud cercano	Si	379	97,4
	No	6	1,5
	No sabe	4	1,0

Tabla 3 Porcentaje de conocimientos de cribado y participación en programas de cribado de las mujeres encuestadas.			
Tipo de pregunta	Preguntas de la encuesta	Respuesta (%)	
		Si	No
Conocimientos sobre los cribados	Conoce otras Campañas Detección precoz cáncer	79,7	20,3
	Considera la detección precoz cérvix conveniente	99,5	0,5
	Conoce la Citología cervical o Papanicolau	96,4	3,6
	Sabe que Cérvix es sinónimo de cuello uterino	53	47
	Conocía VPH	61,7	38,3
	Sabe que VPH es causante del Cáncer	84,7	15,3
Actitudes frente a los cribados	Participación previa en PPCM	94,1	5,9
	Participación previa PPCCR	71,5	28,5
	Realización de Cribado cervical últimos 5 años	93,3	6,7

En cuanto a la realización de citología cervical y su relación con características socio-demográficas y conocimientos y actitudes, de las mujeres encuestadas, un 6,7% (26 mujeres) no se habían realizado citología cervical en los últimos 5 años, 13 por desconocimiento (del programa, de la edad o características de inclusión), 5 por falta de tiempo, 2 por operaciones de ovario o útero y 5 sin especificar causa.

El 42,3% (153) se realizaban la citología con una frecuencia anual o bianual, el 57,2% (207) cada 3 años y 2 con una frecuencia mayor. El 62,3% (226) de las mujeres que se habían realizado citología cervical en los últimos 5 años se la habían realizado a través del Sistema Nacional de Salud y 37,7% (137) en algún centro privado. El 96,4% de las mujeres que realizaban las citologías en centros privados las realizaban anual o bianualmente.

Al preguntar a las mujeres que se habían realizado la citología cervical en los últimos 5 años acerca de los inconvenientes de la prueba, más del 85% no había sentido vergüenza ni molestias con la prueba ni con el desplazamiento para su realización (figura 1).

En el análisis dos a dos para realización de citología cervical (tabla 4) se encontró que la edad media de las mujeres que se habían realizado citología cervical era de 47,7 años (SE 0,41), frente a 56,3 años (SE 2,13) en las que no se la habían realizado, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($t=5,28$; $p=0,000$). La prevalencia de realización de citología era mayor en las mujeres con licenciatura o estudios superiores (POR 18,35; IC95%:2,33-144,4) y las mujeres activas laboralmente (POR 3,41; IC95%:1,52-7,68). Se observó una tendencia lineal en la prevalencia de realización de citología cervical, aumentando ésta con la disminución de la edad (MHP=0,000) y el aumento de nivel de estudios (MHP=0,000). Aunque

el porcentaje de mujeres que había realizado citología cervical era superior en mujeres de origen español que las de origen extranjero, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,346$).

La prevalencia de realización de citología era mayor en las mujeres que afirmaron conocer otras campañas de detección precoz (POR 1,19; IC95%:0,46-3,07), sabían que el cérvix es lo mismo que el cuello de útero (POR 1,88; IC95%:0,83-4,25), conocían el VPH (POR 2,77; IC95%:1,22-6,27) y sabían que este es el causante del cáncer de cérvix (POR 1,71; IC95%:0,85-10,48) (tabla 4). La prevalencia de realización de citología cervical era mayor en el grupo de mayor nivel de conocimientos (POR 3,5; IC95%:1,34-9,17). Según la participación en los programas de prevención de cáncer de mama y colon no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la realización de citología (tabla 4).

En el modelo de regresión múltiple (tabla 4) la edad se mantuvo como variable influyente en la prevalencia de realización de citología cervical. La odds de realización de citología se multiplicó por 11,1 en el caso de las mujeres de 55 a 59 años, por 6,63 en las 40-44 años y por 3,95 en las de 35-39 años, respecto a las mujeres de 60-65 años. El nivel de estudios, situación laboral y nivel de conocimientos dejaron de tener una influencia estadísticamente significativa en la prevalencia de realización de citología cervical, aunque se siguió observando un aumento de la odds con el incremento de nivel de estudios y nivel de conocimientos.

Los análisis bivariable y multivariable de prevalencia de realización de citología según edad, nivel de estudios, situación laboral, nacionalidad, conocimientos y actitudes en los cribados se describen detalladamente en la tabla 4.

Respecto a la preferencia por la auto-toma y su relación con características sociodemográficas, conocimientos y actitudes, las mujeres puntuaron la fiabilidad, posibilidad, facilidad y comodidad con valores de 4 (bastante) o 5 (mucho), el 88,2%, 85,4%, 84,8% y 89,2%, res-

pectivamente. En las preguntas sobre vergüenza, dolor o incompatibilidad con creencias religiosas sobre la auto-toma, el 99% y el 90,7% y 99,2% puntuó con 1 (nada) o 2 (poco) estas preguntas. Los resultados de valoración de la auto-toma se muestran en la **figura 2**.

Figura 1
Resultados de la valoración de la vergüenza, molestias de realización y desplazamiento y tiempo de desplazamiento para realización de la citología cervical.

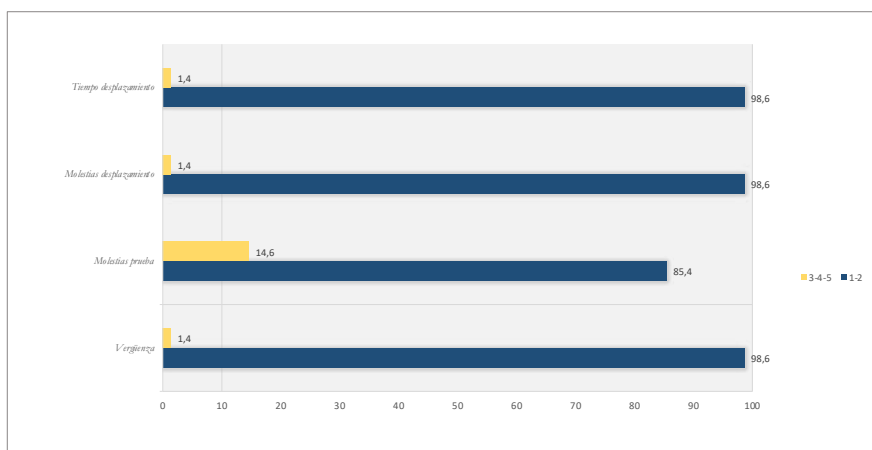


Figura 2
Valoración de la fiabilidad, factibilidad, facilidad, comodidad, incompatibilidad con creencias religiosas, dolor esperado y vergüenza en la realización de auto-toma.

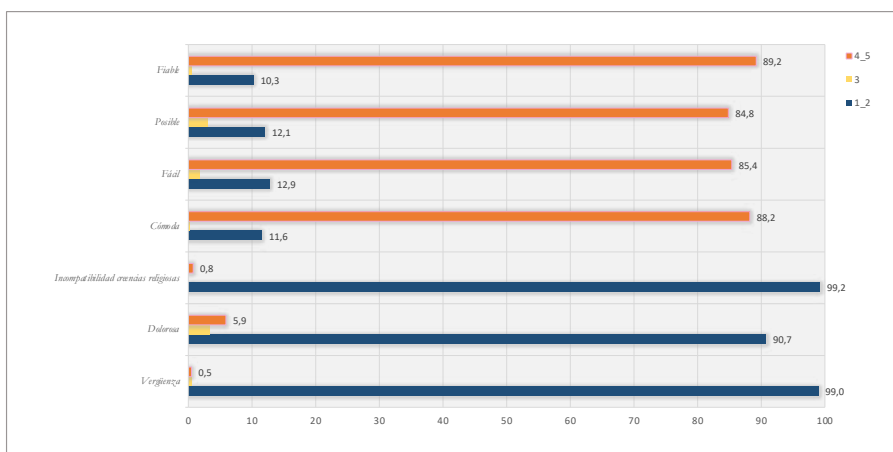


Tabla 4
Prevalencia, análisis bivariable y multivariable en la realización de citología cervical
en los últimos 5 años según características sociodemográficas, conocimientos
y actitudes de las mujeres.

Características sociodemográficas		Categoría	Mujeres que realizan citología % (n/N)	OR bivariable	IC	OR multivariable	IC
Edad categórica⁽¹⁾ MH 0,000		35-39	93,9 (62/66)	8,23	2,56-26,52	4,41	1,20-16,17
		40-44	96,5 (83/86)	14,7	4,03-53,57	7,36	1,76-30,73
		45-49	100 (79/79)	-	-	1	-
		50-54	100 (51/51)	-	-	1	-
		55-59	96,6 (56/58)	14,88	3,23-68,57	12,37	2,52-60,73
		60-65	65,3 (32/49)	1 (ref)	-	ref	-
Estudios⁽¹⁾ MH 0,000		Sin estudios	100 (9/9)	1	-	1	-
		Primarios	85 (68/80)	1 (ref)	-	ref	-
		Secundaria	88,9 (56/63)	1,41	0,52-3,82	1,03	0,29-3,58
		FP	95,4 (123/129)	3,62	1,30-10,01	1,82	0,52-6,39
		Licenciada	99,1 (104/105)	18,35	2,33-144,4	7,92	0,84-74,59
Situación laboral⁽¹⁾		Activa	95,9 (258/269)	3,41	1,52-7,68	1,76	0,59-5,18
		No activa	87,3 (103/118)	1 (ref)	-	ref	-
Nacionalidad		Español	93,7 (340/363)	1,93	0,54-6,90	-	-
		Extranjero	88,5 (23/26)	1 (ref)	-	-	-
Conocimientos sobre los cribados	Conoce otras campañas detección precoz cáncer⁽²⁾	Sí	93,6 (290/310)	1,19 1 (ref)	0,46-3,07	-	-
		No	92,4 (73/79)			-	-
	Sabe que cérvix sinónimo cuello uterino⁽²⁾	Sí	95,2 (196/206)	1,88 1 (ref)	0,83-4,25	-	-
		No	91,3 (167/183)			-	-
	Conocía VPH⁽²⁾	Sí	95,8 (230/240)	2,77 1 (ref)	1,22-6,27	-	-
		No	89,3 (133/149)			-	-
	Sabe que VPH es causante de cáncer⁽²⁾	Sí	96,1 (197/205)	1,71 1 (ref)	0,85-10,48	-	-
		No	94,3 (33/35)			-	-
Índice conocimientos⁽¹⁾		Bajo (0-1)	88,9 (96/108)	ref	-	-	-
		Medio (2)	91,0 (71/78)	1,27	0,48-3,38	0,83	0,25-2,69
		Alto (3-4)	96,6 (196/203)	3,5	1,34-9,17	1,65	0,54-5,10
Actitudes sobre los cribados	Participación PPCM	Sí	91,9 (205/223)	0,88	0,11-7,08	-	-
		No	92,9 (13/14)			-	-
	Participación PPCCR	Sí	83,2 (94/113)	-	-	-	-
		No	100,0 (45/45)			-	-

(1) $p < 0,05$ en el análisis bivariable; (2) Variables valoradas en el Nivel de conocimientos; n representa el número de mujeres que habían realizado citología y N el número total de mujeres que había en cada categoría.

El 86,9% de las mujeres prefería la auto-toma como método de cribado. Al preguntar a las mujeres que tienen preferencia por la realización por profesionales sanitarios si utilizarían la auto-toma en caso de ser introducida como programa poblacional, el 98,19% contestó que con muy baja o baja probabilidad la realizaría. De las que tenían preferencia por la auto-toma, el 93,66% se realizarían la prueba de confirmación diagnóstica.

La edad media de las mujeres que prefirieron profesionales sanitarios para la toma de muestras era de 51,6 (SE=1,29), frente a 47,8 años (SE=0,44) en las que no se la habían realizado, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($t=-3,07$; $p=0,000$). Por grupos de edad, las mujeres de 35 a 39 años presentaron una odds de prevalencia en la selección de auto-toma como método de cribado frente a las mujeres de 60 a 65 años de 9,3 (IC95%:2,51-34,3).

La prevalencia en la preferencia por la auto-toma era mayor en las mujeres con licenciatura o estudios superiores (POR 4,6; IC95%: 1,92-11,00) respecto de las mujeres con estudios primarios y en las mujeres activas laboralmente (POR 2,76; IC95%: 1,52-2,29) respecto de las no activas. Se observó una tendencia lineal en la prevalencia de la preferencia por la auto-toma, aumentando ésta con: la disminución de la edad (MHP=0,002), y el aumento del nivel de estudios (MHP=0,000).

El 87,6% de las españolas y el 76,9% de las extranjeras encuestadas prefería auto-toma, no mostrándose diferencias estadísticamente significativas.

Para todas las preguntas de conocimientos, el grado de preferencia por la auto-toma fue superior en aquellas mujeres que conocían cada una de las cuestiones (tabla 5). Las mujeres con nivel de conocimientos altos presentaban una POR de 2.78 (IC95%: 1,69-9,29) tomando

como referencia el nivel bajo de conocimientos y observándose una tendencia lineal en la prevalencia de preferencia por auto-toma, aumentando ésta con el incremento en el índice de conocimientos (MHP=0,000).

Las mujeres que habían participado en el programa de prevención de cáncer de mama o se habían realizado citología cervical tenían una mayor preferencia por la auto-toma (POR 3,32; IC95%: 1,04-10,53; POR 5,92; IC95%: 2,54-13,78). Sin embargo, fueron las mujeres que no habían participado en el programa de prevención de cáncer de colon las que mostraron una mayor preferencia por la auto-toma, no siendo significativas estas diferencias. Se observó una tendencia lineal con un incremento de la preferencia por la auto-toma en las mujeres que habían participado previamente en un mayor número de programas de cribado (índice de actitudes). La preferencia por la auto-toma fue de 71,45% en las mujeres que no habían participado en ninguno de los programas de cribado, 75,6% en las que habían participado en alguno de los programas y 90,13% en las que habían participado en todos los programas para lo que eran considerados población diana. Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.

En el análisis multivariable sobre preferencia de auto-toma para la toma de muestras para la determinación de VPH, (tabla 5) las diferencias fueron significativas para el grupo de mujeres de 35-39 años (POR 5,04; IC95%:1,04-24,38), respecto a las mujeres de 60-65 años y para el nivel de conocimiento elevado (POR 3,19; IC95%:1,17-8,68) respecto al nivel de conocimientos bajo. El nivel de estudios, situación laboral y nivel de conocimientos dejaron de tener una influencia estadísticamente significativa en la preferencia por el modelo de toma de muestras, aunque se siguió observando un aumento de la odds de preferencia por la auto-toma con el incremento de nivel de estudios y nivel de conocimientos.

Tabla 5
Prevalencia, análisis bivariable y multivariable en la preferencia de auto-toma para la determinación de VPH según características sociodemográficas, conocimientos y actitudes de las mujeres.

Características sociodemográficas		Categoría	Mujeres que prefieren auto-toma % (n/N)	OR bivariable	IC	OR multivariable	IC
Edad categórica⁽¹⁾ MH 0,002		35-39	95,5 (63/66)	9,26	2,51-34,26	5,04	1,04-24,38
		40-44	87,2 (75/86)	3,01	1,25-7,23	1,23	0,40-3,78
		45-49	87,3 (69/79)	3,04	1,24-7,48	1,34	0,48-3,81
		50-54	88,2 (45/51)	3,31	1,16-9,42	3,05	0,91-10,29
		55-59	89,7 (52/58)	3,82	1,35-10,83	3,01	0,93-9,82
		60-65	69,4 (34/49)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Estudios⁽¹⁾ MH 0,000		Sin estudios	88,9 (8/9)	3,03	0,36-35,69	4,21	0,40-42,00
		Primarios	72,5 (88/80)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
		Secundaria	87,3 (55/63)	2,61	1,07-6,35	1,9	0,69-5,21
		FP	91,5 (118/129)	4,07	1,85-8,96	2,83	1,15-6,98
		Licenciada	92,4 (97/105)	4,6	1,92-11,00	2,45	0,87-6,92
Situación laboral⁽¹⁾		Activa	90,7 (244/269)	2,76	1,52-2,29	1,92	0,91-4,03
		No activa	78 (92/118)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
Nacionalidad		Español	87,6 (318/363)	2,12	0,83-5,42	-	-
		Extranjero	76,9 (20/26)	1(ref)		-	-
Conocimientos sobre los cribados	Conoce otras campañas detección precoz cáncer⁽²⁾	Sí	88,7 (275/310)	2,00	1,04-3,83	-	-
		No	79,8 (63/79)	1 (ref)		-	-
	Considera la detección precoz cérvix conveniente⁽²⁾	Sí	87,0 (335/385)	6,74	0,41-109,48	-	-
		No	50,0 (1/2)	1 (ref)		-	-
	Conoce la citología cervical o prueba de Papanicolau⁽²⁾	Sí	87,7 (329/375)	3,97	1,28-12,37	-	-
		No	64,3 (9/14)	1 (ref)		-	-
	Sabe que cérvix sinónimo cuello uterino⁽²⁾	Sí	89,3 (184/206)	1,57	0,87-2,85	-	-
		No	84,1 (154/183)	1 (ref)		-	-
	Conocía VPH⁽²⁾	Sí	90,8 (218/240)	2,39	1,32-4,35	-	-
		No	80,5 (120/149)	1 (ref)		-	-
	Sabe que VPH es causante de cáncer⁽²⁾	Sí	89,8 (184/205)	0,5	0,11-2,23	-	-
		No	97,1 (34/35)	1 (ref)		-	-

(1) $p < 0,05$ en el análisis bivariable; (2) Variables valoradas en el Nivel de conocimientos; n representa el número de mujeres que habían realizado citología y N el número total de mujeres que había en cada categoría.

Tabla 5 (continuación)
Prevalencia, análisis bivariable y multivariable en la preferencia de auto-toma para la determinación de VPH según características sociodemográficas, conocimientos y actitudes de las mujeres.

Características sociodemográficas		Categoría	Mujeres que prefieren auto-toma % (n/N)	OR bivariable	IC	OR multivariable	IC
Índice conocimientos ⁽¹⁾ MH 0,000		Bajo	73,2 (30/41)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
		Medio	84,5 (125/148)	1,84	0,87-4,50	2,28	0,83-6,02
		Alto	91,5 (183/200)	2,78	1,69-9,29	3,19	1,17-8,68
Actitudes sobre los cribados	Participación PPCM	Sí	85,65 (191/223)	3,32	1,04-10,53	-	-
		No	64,3 (9/14)	1 (ref)		-	-
	Participación PPCCR	Sí	81,4 (92/113)	0,67	0,25-1,80	-	-
		No	86,7 (39/45)	1 (ref)		-	-
	Ha realizado citología en los últimos 5 años	Sí	89,0 (323/363)	5,92	2,54-13,78	-	-
		No	57,7 (15/26)	1 (ref)		-	-
Índice actitudes ⁽¹⁾ MH 0,001		Ninguno	71,4 (5/7)	1 (ref)	-	1 (ref)	-
		Alguno	75,6 (59/78)	1,24	0,22-6,93	1,78	0,31-14,70
		Todos	90,1 (274/304)	3,65	0,68-19,65	4,19	0,62-28,4

(1) $p < 0,05$ en el análisis bivariable; (2) Variables valoradas en el Nivel de conocimientos; n representa el número de mujeres que habían realizado citología y N el número total de mujeres que había en cada categoría.

Los análisis bivariable y multivariable de prevalencia de preferencia por auto-toma o profesional sanitario según edad, nivel de estudios, situación laboral, nacionalidad, conocimientos y actitudes en los cribados se describen detalladamente en la **tabla 5**.

Finalmente se observó que el grado de preferencia por la auto-toma fue mayor en aquellas mujeres que declararon no sentir vergüenza (POR4,36; IC95%: 1,28-9,28), ni molestias (POR4,50; IC95%: 2,18-9,28) frente a la citología cervical. La preferencia por la auto-toma era independiente del lugar de realización y la frecuencia de realización de la citología (datos no presentados en tablas).

DISCUSIÓN

En general, se ha observado una preferencia de las mujeres por el método de cribado mediante auto-toma frente a la toma de muestras realizada por profesional sanitario, independientemente de su edad, situación laboral o nivel de estudios. De hecho, las mujeres encuestadas encontraron la auto-toma cómoda y fácil con elevados porcentajes. En esta línea, las tasas de aceptación de la auto-toma reflejadas en estudios realizados en países europeos como Portugal, Italia, Alemania u Holanda^(14,15,9,16) son similares a las mostradas en el presente estudio. Con respecto de la comodidad y facilidad también observamos esta misma tendencia en otros estudios⁽¹⁶⁾.

En particular, la preferencia por la auto-toma es mayor en mujeres jóvenes y con un mayor nivel de estudios y nivel de conocimientos. En una encuesta realizada a 1.759 mujeres en EEUU y publicado por Mao *et al*⁽¹⁷⁾ en 2017 o en los estudios realizados por Sancho-Garnier *et al* y Piana L *et al* en Francia^(18,19) también se puede observar esta misma tendencia, con una menor tasa de aceptación de la auto-toma por parte de las mujeres con niveles socio-económicos menores.

También se observa, que las mujeres que se han realizado con anterioridad alguna citología cervical o participado en el programa de prevención de cáncer de mama prefieren en mayor medida la auto-toma. Los resultados se encuentran en la misma línea que los ofrecidos por el estudio holandés publicado por Gök M *et al*⁽²⁰⁾.

Con respecto a su situación laboral se puede concluir que las mujeres trabajadoras a tiempo completo prefieren el uso de auto-toma en mayor medida, si bien ello también podría reflejar también la ventaja de reducción del tiempo a emplear con este tipo de prueba de cribado.

En este estudio se observa que algunas de las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariable, como el nivel de estudios o el nivel de conocimientos, pierden su significación en el análisis multivariable. Esto puede ser debido, por un lado, al pequeño tamaño muestral, pero también por el importante peso que ejerce la edad. En cualquier caso, se observa la misma tendencia, es decir, a mayor nivel de conocimiento y mayor nivel educativo hay una mayor probabilidad de preferir la auto-toma.

Se ha observado una elevada tasa de realización de citologías en la Comunidad Valenciana lo que muestra un alto grado de concienciación con el cribado de cáncer cervical. Si bien, un elevado porcentaje de población realiza dichas pruebas en consultas privadas, lo cual podría

indicar un desconocimiento del programa de cribado oportunista por dichas mujeres.

Las tendencias observadas en cuanto a la relación entre la preferencia por la auto-toma y factores sociodemográficos y de conocimientos se producen de igual modo en cuanto a la realización de citología previa, es decir, las mujeres de menor edad, mayor nivel de estudios y mayor nivel de conocimientos se han realizado citología cervical en los últimos 5 años con mayor frecuencia. Esta relación entre el nivel sociocultural y la participación en el cribado de cérvix también se ha puesto de relieve en estudios previos como el realizado por Cobo A *et al*⁽²¹⁾.

Al respecto de las causas de no realización de citología previa, en algunas ocasiones el motivo alegado es la falta de tiempo, por lo que la auto-toma podría facilitar a este grupo de mujeres la participación en el cribado desde su domicilio. Otra de las causas alegadas es producto de la desinformación, puesto que se considera que debido a la edad o la falta de síntomas el cribado no sería necesario. En este sentido cabe resaltar que algunas de las mujeres telefonadas ni si quiera pudieron participar en esta encuesta por falta de comprensión del idioma. Entre las limitaciones de este estudio se constata que el grupo de mujeres con las que no se pudo contactar, así como el grupo de mujeres que rechazaron responder al cuestionario podrían ser un factor de confusión en dicho estudio.

Por todo ello, los resultados de esta encuesta evidencian la importancia de los conocimientos y la información para una mayor participación en los programas de cribado, así como para la aceptación de la auto-toma para la toma de muestras.

La implantación de un programa poblacional podría servir para aumentar la participación. Sin embargo, el uso de la auto-toma como modelo de cribado poblacional podría al mismo

tiempo aumentar las desigualdades dado que a la luz de los resultados arrojados por este estudio las mujeres con menor nivel de estudios y conocimientos son las que prefieren en menor medida el uso de la auto-toma. Esta disyuntiva entre, por un lado, el aumento de la participación, pero por otro, el aumento de las desigualdades es analizada en mayor detalle en el artículo de revisión publicado por Rossi *et al*⁽²²⁾, donde concluye, en relación a la auto-toma, que este tipo de programas poblacionales aumentarán la cobertura en todos los grupos poblacionales, pero que serán las mujeres más desfavorecidas socioeconómicamente las que tendrán mayores dificultad de aceptación para la auto-toma. En esta línea, son numerosos los estudios que han demostrado la eficacia de la educación y concienciación para aumentar la participación de los grupos más vulnerables en programas de cribado de cáncer de cérvix⁽²⁴⁾ y en concreto, para la mayor aceptación de la auto-toma. Estudios realizados en India, Nicaragua y Uganda muestran una mayor aceptación de la auto-toma cuando se reciben formación sobre su uso previamente⁽²⁵⁾.

Estas estrategias deberán ser tenidas en cuenta a la hora de iniciar un programa poblacional de cáncer de cérvix que emplee la auto-toma como método de cribado.

Por todo ello parece fundamental la realización de campañas de formación e información realmente adaptadas y contundentes para conseguir una participación informada, objetivo fundamental de los programas de cribado poblacional, sin perder de vista uno de los objetivos prioritarios del actual sistema sanitario, la reducción de las desigualdades en salud⁽²³⁾. Así pues, las campañas de formación e información deberán ser exhaustivas y adaptadas a todos los perfiles socio-culturales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Council of the European Union. Council recommendation of 2 December 2003 of cancer screening (2003/873/EC). Off.J.Union 327,34-38; 2003.
2. IARC. Cervix Cancer Screening. Vol. 10, Handbooks of Cancer Prevention. 2005.
3. Sanidad MDE, Social CYB. Boletín oficial del estado. 2019;43018–43028.
4. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N *et al*. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition-summary document. Vol. 21, Annals of Oncology. 2010. 448–458 p.
5. Chao YS, Clark M, Ford C. HPV Self-Sampling for Primary Cervical Cancer Screening: A Review of Diagnostic Test Accuracy and Clinical Evidence [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Apr.
6. Yeh PT, Kennedy CE, De Vuyst H, Narasimhan M. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: A systematic review and meta-Analysis. *BMJ Glob Heal*. 2019;4(3).
7. Madzima TR, Vahabi M, Lofters A. Emerging role of HPV self-sampling in cervical cancer screening for hard-To-reach women. *Can Fam Physician*. 2017;63(8):597–601.
8. Polman NJ, de Haan Y, Veldhuijzen NJ, Heideman DAM, de Vet HCW, Meijer CJLM *et al*. Experience with HPV self-sampling and clinician-based sampling in women attending routine cervical screening in the Netherlands. *Prev Med (Baltim)*. 2019;125:5–11.
9. Nelson EJ, Maynard BR, Loux T, Fatla J, Gordon R, Arnold LD. The acceptability of self-sampled screening for HPV DNA: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2017 Feb 1;93(1):56 LP – 61.

10. Ondryášová H, Koudeláková V, Drábek J, Vaněk P, Slavkovský R, Hajdúch M. [Utilization of self-sampling kits for HPV testing in cervical cancer screening - pilot study]. *Ces Gynkol*. 2015 Dec;80(6):436–443.
11. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: Updated meta-analyses. *BMJ*. 2018;363.
12. Tamalet C, Halfon P, Retraite L Le, Grob A, Leandri FX, Heid P *et al*. Genotyping and follow-up of HR-HPV types detected by self-sampling in women from low socio-economic groups not participating in regular cervical cancer screening in France. *J Clin Virol*. 2016;78:102–107.
13. Morgan K, Azzani M, Khaing SL, Wong YL, Su TT. Acceptability of Women Self-Sampling versus Clinician-Collected Samples for HPV DNA Testing: A Systematic Review. *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23(3).
14. Silva J, Cerqueira F, Medeiros R. Acceptability of self-sampling in Portuguese women: The good, the bad or the ugly? *Sex Health*. 2017;14(3):298–300.
15. Caleia AI, Pires C, Pereira JF, Pinto-Ribeiro F, Longatto-Filho A. Self-Sampling as a Plausible Alternative to Screen Cervical Cancer Precursor Lesions in a Population with Low Adherence to Screening: A Systematic Review. *Acta Cytol*. 2020 Jan 20;1–12.
16. Chatzistamatiou K, Vrekoussis T, Tsertanidou A, Moysiadis T, Mouchtaropoulou E, Pasentsis K *et al*. Acceptability of Self-Sampling for Human Papillomavirus-Based Cervical Cancer Screening. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Nov;29(11):1447–1456.
17. Mao C, Kulasingam SL, Whitham HK, Hawes SE, Lin J, Kiviat NB. Clinician and Patient Acceptability of Self-Collected Human Papillomavirus Testing for Cervical Cancer Screening. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017 Jun;26(6):609–615.
18. Sancho-Garnier H, Tamalet C, Halfon P, Leandri FX, Le Retraite L, Djoufelkit K *et al*. HPV self-sampling or the Pap-smear: a randomized study among cervical screening nonattenders from lower socioeconomic groups in France. *Int J cancer*. 2013 Dec;133(11):2681–2687.
19. Piana L, Leandri F-X, Le Retraite L, Heid P, Tamalet C, Sancho-Garnier H. [HPV-Hr detection by home self sampling in women not compliant with pap test for cervical cancer screening. Results of a pilot programme in Bouches-du-Rhône]. *Bull Cancer*. 2011 Jul;98(7):723–731.
20. Gök M, van Kemenade FJ, Heideman DAM, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JWM *et al*. Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program. *Int J cancer*. 2012 Mar;130(5):1128–1135.
21. Cobo-Cuenca AI, Rodríguez-Borrego M-A, Hidalgo-Lópezosa P, Rodríguez-Muñoz PM, Martins M, Carmona-Torres JM. Prevalence and determinants in cytology testing for cervical cancer screening in Spain (2006-14). *Eur J Public Health*. 2018 Jun;28(3):410–415.
22. Rossi PG, Marsili LM, Camilloni L, Iossa A, Lattanzi A, Sani C *et al*. The effect of self-sampled HPV testing on participation to cervical cancer screening in Italy: a randomised controlled trial (ISRCTN96071600). *Br J Cancer*. 2011;104:248–254.
23. Conselleria Sanitat Universal i Salut Pública. IV Plan de Salut de la Comunitat Valenciana. 2016-2020.
24. Musa J, Achenbach CJ, O'Dwyer LC, Evans CT, McHugh M, Hou L *et al*. Effect of cervical cancer education and provider recommendation for screening on screening rates: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(9):1–28.
25. Bansil P, Wittet S, Lim JL, Winkler JL, Paul P, Jeronimo J. Acceptability of self-collection sampling for HPV-DNA testing in low-resource settings: a mixed methods approach. *BMC Public Health*. 2014 Jun;14:596.

Anexo I

Encuesta de opinión sobre el uso de auto-toma como modo de cribado de cáncer de cérvix en la Comunidad Valenciana.

ENCUESTA DE OPINIÓN SOBRE EL USO DE UNA NUEVA PRUEBA DE CRIBADO DE CÁNCER DE CÉRVIX

(Introducción para consentimiento y autorización de la encuesta telefónica)

Le llamamos de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública porque estamos haciendo una encuesta sobre las campañas de prevención de enfermedades, para conocer la opinión de las mujeres residentes en la Comunitat Valenciana sobre diferentes pruebas de detección precoz del cáncer de cérvix/cuello de útero.

En primer lugar, informarle que hemos obtenido sus datos personales de contacto a través del SIP (Tarjeta sanitaria). Usted ha sido seleccionada de forma aleatoria para participar en esta encuesta.

La encuesta tiene 27 preguntas tipo test y una duración aproximada de 10 minutos. Le informamos que podrá dejar de contestar a la encuesta en cualquier momento.

Sus datos serán tratados de forma confidencial siguiendo la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y garantía de los derechos digitales.

Su participación en esta encuesta es muy importante porque a partir de los resultados que obtengamos se diseñará un Programa para la detección precoz del cáncer de cérvix/cuello de útero en la Comunitat Valenciana. Este programa tiene como objetivo reducir la incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix/cuello de útero.

Las respuestas de esta encuesta serán procesadas de manera en la que su opinión en ningún caso estará asociada a sus datos de identificación personal (dirección y teléfono).

Para poder contestar la encuesta necesitamos su consentimiento verbal. Por favor diga usted si desea o no participar. En caso de no participar sus datos serán excluidos:

☐ Sí ☐ No, especificar motivo: ☐ No tiempo ☐ No me interesa ☐ No confío ☐ Otras.....

Encuesta de opinión n°:...../2019

1. ¿Me puede decir su edad?

☐

2. ¿Conoce alguna campaña de detección precoz de enfermedades como el cáncer?

☐ Sí ☐ No

3. (Solo preguntar a las mayores de 45 años): ¿Y ha participado en alguna de las siguientes campañas de prevención?

Para las mayores de 45 años: campaña de prevención de cáncer de mama

☐ Sí ☐ No

Para las mayores de 50 años: campaña de prevención de cáncer de colon

☐ Sí ☐ No

4. ¿Considera que detectar a tiempo un cáncer de cérvix es conveniente porque aumenta las probabilidades de curación, en caso que le sea detectado?

☐ Mucho ☐ Bastante ☐ Poco ☐ Nada

5. Antes de esta encuesta ¿había oído hablar de la citología cervical o prueba de Papanicolaou?

☐ Sí ☐ No

6. ¿Se ha realizado una citología cervical o prueba de Papanicolaou en los últimos 5 años?

☐ Sí ☐ No

Si ha contestado que no, por favor indique los motivos y seleccione todo lo que pueda corresponder (multi respuesta):

☐ No conocía la prueba

☐ No he tenido tiempo

☐ No tengo síntomas, por lo que el test no es necesario

☐ Me produce molestia o dolor

☐ Me produce vergüenza

☐ Falta de accesibilidad (Nota: dificultad para llegar a su centro de salud o CSSR)

☐ Otra: por favor, especifique:.....

Si ha contestado que no, pase a la pregunta 14

Si ha contestado que sí, por favor responda:

Continúa→

Anexo I (continuación)**Encuesta de opinión sobre el uso de auto-toma como modo de cribado de cáncer de cérvix en la Comunidad Valenciana.****7. ¿Hace cuánto tiempo se realizó la última citología cervical o prueba de Papanicolaou?**Hace ☐ años/meses**8. ¿Dónde se la realizó?**☐ En la seguridad social ☐ En un centro privado**9. ¿Cada cuánto le realizaban la citología cervical o prueba de Papanicolaou?**☐ años**10. ¿Ha sentido vergüenza al realizarse citología cervical o prueba de Papanicolaou?**☐ Valore por favor del 1 al 5 siendo “1 nada avergonzada y 5 muy avergonzada”**11. ¿Cuánta molestia/dolor ha sentido durante la prueba de la citología cervical o prueba de Papanicolaou?**☐ Valore por favor del 1 al 5 siendo “1 nada de dolor o molestia y 5 mucho dolor o molestia”**12. ¿Cuánta dificultad le supuso desplazarse hasta su Centro de Salud (CS)/Centro de Salud Sexual y Reproductiva (CSSR), o Centro Privado (CP) para realizarse la toma de muestra?**☐ Valore por favor del 1 al 5 siendo “1 poca dificultad y 5 mucha dificultad”**13. El tiempo total empleado para acudir al centro y tomarse la muestra le parece:**☐ Valore por favor del 1 al 5 siendo “1 poco tiempo y 5 mucho tiempo”**14. Antes de esta encuesta telefónica, ¿había oído que el cérvix es lo mismo que el cuello de útero?**☐ Sí ☐ No ☐ No lo sabe**15. ¿Y había oído hablar del virus del papiloma humano?**☐ Sí ☐ No (Pase a la pregunta 17) ☐ No lo sabe**16. Si ha contestado que sí, ¿había oído hablar del virus del papiloma humano como causante del cáncer de cuello de útero o cérvix?**☐ Sí ☐ No ☐ No lo sabe**EL/LA ENCUESTADOR/A INFORMA SOBRE LA AUTO-TOMA (ver anexo)**

Existe una nueva prueba para la detección precoz del cáncer de cérvix, que detecta el virus del papiloma humano en el fluido vaginal. Esta prueba puede ser recogida tanto por profesionales de la salud como por la propia mujer en su casa, y a esta forma de recogida se le conoce con el nombre de “auto-toma”.

Para realizar la prueba de la autotoma no se necesita ningún tipo de entrenamiento previo. Consiste únicamente en introducir en la vagina un pequeño dispositivo (el cual recibiría en su domicilio junto con una hoja de instrucciones) del tamaño aproximadamente de un tampón, para luego girarlo y retirarlo. Una vez recogida la muestra, usted la llevaría a su Centro de Salud más cercano, y serían los servicios sanitarios los que analicen el resultado.

Únicamente en caso de que el resultado de la autotoma sea positivo para virus de papiloma humano de alto riesgo (aproximadamente en un 5 a 7% de los casos) se procedería a realizar una citología vaginal en la consulta para confirmar el diagnóstico de la sospecha de cáncer de cérvix.

17. Por lo que se le ha explicado, ¿la autotoma le parece cómoda?☐ Valore por favor del 1 al 5 siendo “1 nada cómoda y 5 muy cómoda”**18. ¿Le parece fácil recoger esta muestra vaginal (autotoma)?**☐ Valore por favor del 1 al 5 siendo “1 nada fácil y 5 muy fácil”**19. ¿Le daría vergüenza realizarse esta autotoma?**☐ Valore por favor del 1 al 5 siendo “1 nada avergonzada y 5 muy avergonzada”**20. ¿Cree que puede sentir dolor al recoger esta muestra?**☐ Valore por favor del 1 al 5 siendo “1 nada de dolor y 5 mucho dolor”**21. ¿Cree que puede realizarse correctamente la autotoma?**☐ Valore por favor del 1 al 5 siendo “1 no la realizaré correctamente y 5 sí la realizaré correctamente”**22. ¿Le parece que los resultados de la autotoma son fiables?**☐ Valore por favor del 1 al 5 siendo “1 nada fiables y 5 Completamente fiables”**23. ¿La autotoma está en contra de sus creencias religiosas o culturales?**☐ Valore por favor del 1 al 5 siendo “1 nada en contra y 5 muy en contra”

Continúa→

Anexo I (continuación)

Encuesta de opinión sobre el uso de auto-toma como modo de cribado de cáncer de cérvix en la Comunidad Valenciana.

24. Si su opción es la autotoma, en caso que el resultado de la prueba sea positivo, ¿acudiría a su CS/CSSR para la realización de una citología vaginal?

☐ Sí ☐ Probablemente ☐ No ☐ No lo sabe

25. Si la autotoma se introduce como parte de un programa poblacional de detección precoz del cáncer de cérvix, como el del cáncer de mama o el cáncer de colon, diga con cuánta probabilidad la utilizaría.

☐ Valore por favor del 1 al 5 siendo “ 1 nada probable y 5 muy probable”

26. En definitiva, ¿cómo preferiría que se le realice la toma de muestra?

☐ Usted misma (auto-toma) ☐ Profesional Sanitario en su CS, CSSR, CP

Datos personales (Preguntas generales):

a) País de nacimiento:

☐ España ☐ Otro (especificar):

b) Situación laboral:

☐ No activa ☐ Activa

c) Nivel de estudios:

☐ Sin estudios ☐ Primaria ☐ Secundaria ☐ FP ☐ Licenciatura o más

d) ¿En su zona de residencia hay centro de salud cercano dónde se puede realizar la toma de muestra?

☐ Sí ☐ No ☐ No lo sabe

ORIGINAL BREVE

Recibido: 27 de mayo de 2020

Aceptado: 3 de junio de 2020

Publicado: 26 de enero de 2021

PROGRAMA PILOTO DE CRIBADO POBLACIONAL DE CÁNCER COLORRECTAL EN CASTILLA-LA MANCHA. RESULTADOS PARCIALES TRAS PRIMERA RONDA: 2015-2018

Laura Valiente González (1), Ricardo de Miguel Ibáñez (2) y Francisco Escribano Sotos (3)

(1) Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. España.

(2) Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. España.

(3) Universidad de Castilla La Mancha. Centro de Estudios Sociosanitarios. Albacete. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: El cáncer colorrectal (CCR) es considerado un problema de salud pública por su alta incidencia y mortalidad en los países desarrollados. La prevención primaria no es fácil, debido al desconocimiento de los principales factores de riesgo y a la dificultad de modificar factores de riesgo conocidos, pero se trata de uno de los pocos tumores que cumple los criterios para ser susceptible de cribado. En España, el *Programa de Cribado Poblacional de CCR* se implantó en Cataluña en el año 2000, seguida de la Comunidad Valenciana en 2005, comenzando en Castilla-La Mancha en abril de 2015. El objetivo del trabajo fue realizar un estudio descriptivo de los resultados obtenidos en la primera ronda del *Programa de Cribado Poblacional de CCR* en el Hospital Virgen de la Luz de Cuenca.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional a partir de las colonoscopias realizadas desde el 1 de mayo de 2015 hasta noviembre de 2018, analizándose el número de lesiones detectadas, la histología, el sexo y la franja de edad con mayor afectación, así como si existió relación entre las distintas variables mediante prueba de Chi cuadrado de Pearson. Las variables cualitativas se presentaron mediante su distribución en frecuencias absolutas y relativas, y las cuantitativas por media y desviación estándar.

Resultados: La tasa de participación fue del 48,06%. El 7,25% de los test de sangre oculta en heces (TSOH) realizados fueron positivos y el 89% de las personas con test positivo se realizaron una colonoscopia. La positividad del test de sangre oculta en heces inmunológico y la tasa de detección de adenomas fueron mayores en hombres. El 70,7% de los cánceres colorrectales se diagnosticaron en estadios precoces. No existió relación entre la edad y la presencia de lesiones avanzadas.

Conclusiones: Las tasas de personas con adenomas y con cánceres invasivos en la provincia de Cuenca resultan inferiores a las registradas en toda Castilla-La Mancha.

Palabras clave: Cáncer colorrectal, Colonoscopia, Cribado, Adenocarcinoma, TNM, Castilla-La Mancha.

ABSTRACT

Colorectal cancer screening pilot program in Castilla-La Mancha. Partial results after first round: 2015-2018

Background: Colorectal cancer is considered a public health problem due to its high incidence and mortality in developed countries. Primary prevention is not easy owing to the lack of knowledge of the main risk factors and the difficulty of modifying known risk factors, but it is one of the few tumors that meet the criteria for screening. In Spain, the *Colorectal Cancer Population Screening Program* was implemented in Catalonia in 2000, followed by the Valencian Community in 2005, beginning in Castilla La Mancha in April 2015. The objective was to carry out a descriptive study of the results obtained in the first round of the *Colorectal Cancer Screening Program* at the Virgen de la Luz Hospital in Cuenca.

Methods: A retrospective, descriptive and observational study was carried out from the colonoscopies carried out from May 1, 2015 to November 2018, analyzing the number of lesions detected, the histology, the sex and the age range with the greatest affectation, as well as if there was a relationship between the different variables using Pearson's Chi square test. The qualitative variables were presented by means of their distribution in absolute and relative frequencies, and the quantitative ones by mean and standard deviation.

Results: The participation rate was 48.06%. 7.25% of fecal occult blood test were positive and 89% with a positive test had a colonoscopy. The positive of immunological fecal occult test and the detection rate of adenomas were higher in men. 70.7% of colorectal cancers were diagnosed in early stages. There was no relationship between age and the presence of advanced lesions.

Conclusions: The rates of people with adenomas and people with invasive cancers in Cuenca province are lower than those registered in Castilla-La Mancha.

Key words: Colorectal cancer, Colonoscopy, Screening, Adenocarcinoma, TNM, Castilla La Mancha.

Correspondencia:
Laura Valiente González
C/Colón, nº30, 2ºE
16002 Cuenca, España
lvalienteg@sescam.jccm.es

Cita sugerida: Valiente González L, De Miguel Ibáñez R, Escribano Sotos F. Programa piloto de cribado poblacional de cáncer colorrectal en Castilla-La Mancha. Resultados parciales tras primera ronda: 2015-2018. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 26 de enero e202101011

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es considerado un problema de salud pública por su alta incidencia y mortalidad en los países desarrollados. A nivel mundial es la segunda causa de muerte tras el cáncer de pulmón, seguido del cáncer gástrico y el hepatocarcinoma⁽¹⁾. La mayoría de los tumores colorrectales son esporádicos (70-80%), y solo un pequeño porcentaje corresponde a formas hereditarias⁽²⁾.

La prevención primaria no es fácil debido al desconocimiento de los principales factores de riesgo y a la dificultad de modificar determinados factores de riesgo conocidos (ejercicio físico, cambios de dieta, tabaquismo, etc.). Por ello, se han planteado diversas estrategias de detección precoz (prevención secundaria) basadas en la sospecha de que un tratamiento precoz de las lesiones detectadas mejoraría el pronóstico de esta neoplasia, evitando su aparición o reduciendo su mortalidad⁽³⁾.

El CCR es uno de los pocos tumores que cumple los criterios para ser susceptible de cribado (Criterios de Wilson y Jungers, 1968) ya que, como ya ha sido expuesto, es un importante problema de salud pública por su alta morbilidad, presenta una historia natural conocida (con una fase presintomática larga en la que el diagnóstico mejora el pronóstico), existen métodos de cribado con alta sensibilidad y especificidad, seguros, baratos, bien aceptados por los pacientes y con pocos efectos secundarios, y además existe un tratamiento eficaz⁽⁴⁾.

Actualmente, la exploración más aceptada para la realización del cribado es el test de sangre oculta en heces (TSOH), que ha demostrado en diversos estudios reducciones en la mortalidad de hasta el 30%. Entre los distintos TSOH, el más aceptado es el inmunoquímico, ya que presenta mayor sensibilidad, requiere una única

muestra de heces y no es necesario realizar restricciones dietéticas^(2,5).

En España el *Programa de Cribado Poblacional de CCR* se implantó en Cataluña en el año 2000, seguida de la Comunidad Valenciana en 2005, comenzando en Castilla-La Mancha en abril de 2015⁽⁶⁾ como programa piloto en tres áreas sanitarias: Cuenca, Guadalajara y Talavera de la Reina. Posteriormente se amplió al resto de la comunidad.

El *Programa para la Detección Precoz de CCR* puesto en marcha por el Gobierno de Castilla-La Mancha tiene como objetivo principal realizar un abordaje más precoz de la enfermedad, lo que supondrá un mejor pronóstico, una necesidad de tratamientos menos agresivos, con mejoría de la calidad de vida de los pacientes, y una supervivencia superior.

El objetivo del trabajo fue la realización de un estudio descriptivo de los resultados obtenidos en la primera ronda del *Programa de Cribado Poblacional de CCR* en el Hospital Virgen de la Luz de Cuenca.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fuentes de datos y materiales. El *Programa de Cribado Poblacional de CCR* en la provincia de Cuenca comenzó en abril de 2015 como un programa piloto dentro de Castilla-La Mancha, y la primera ronda finalizó en julio de 2018. La población diana estuvo constituida por mujeres y hombres de 50 a 69 años, lo que supuso un total de 40.032 personas.

Los criterios de exclusión fueron: antecedentes personales de CCR, adenomas o enfermedad inflamatoria intestinal, colectomía previa, antecedentes familiares de CCR, colonoscopia realizada en los 5 años previos, incapacidad física o mental, cambio de comunidad autónoma o *éxitus*.

Las invitaciones para participar en el programa comenzaron a realizarse desde los centros de atención primaria de la provincia de Cuenca, de manera presencial o mediante llamada telefónica, en abril de 2015 y, posteriormente, se realizó mediante una carta de invitación personalizada que se envió desde la Consejería de Sanidad a partir de julio de 2016.

A las personas que aceptaron la invitación se les realizó TSOH inmunoquímico y, en caso de ser positivo, el médico de atención primaria fue el encargado de comunicárselo al sujeto, recomendando la realización de colonoscopia con sedación, explicándole en qué consistía la exploración y la preparación del colon para la misma.

Las colonoscopias se realizaron en la unidad de endoscopias del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca, centro de referencia de la gerencia única de Cuenca, entre mayo de 2015 y noviembre de 2018, administrando medicación sedoanalgésica y siguiendo las recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG)⁽⁷⁾. En algunos casos, indicados por el endoscopista, la exploración se realizó bajo sedación por parte del anestesiólogo.

Durante la colonoscopia se realizó polipectomía endoscópica de las lesiones polipoideas susceptibles de tratamiento endoscópico en un primer tiempo, y se tomaron biopsias de las lesiones sospechosas de malignidad y de aquellas no aptas para tratamiento endoscópico. En algunos casos, debido a la complejidad de las lesiones o a las características del paciente, se realizó resección endoscópica en una segunda colonoscopia.

Los resultados del test de sangre oculta en heces (TSOH) se obtuvieron de los registros provinciales a través de la dirección del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca, y los resultados de las colonoscopias se consiguieron de los registros de información e historia clínica a través

de Mambrino XXI (programa de historia clínica electrónica del SESCAM).

Se recopilaron datos sociodemográficos (edad en el momento de la colonoscopia, sexo) y resultados de la prueba, así como tratamiento realizado.

Análisis de datos. Se trató de un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional realizado en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca, en el que se analizaron un total de 1.396 colonoscopias recogidas mediante inclusión sistemática. En la [figura 1](#) se muestra el esquema general del estudio.

Los resultados se analizaron utilizando el programa SPSS® versión 22.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos que fueron recogidos tras la realización de la colonoscopia y durante el periodo de tratamiento, en caso de que este fuese necesario.

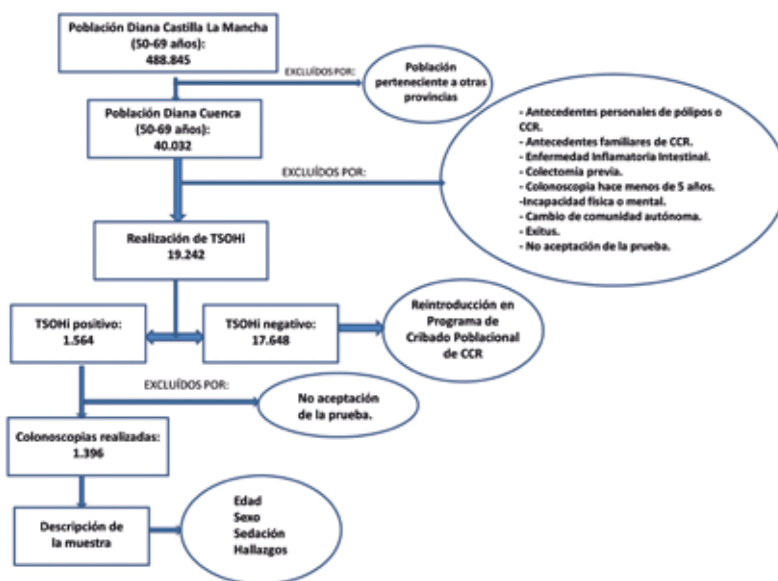
Se definió colonoscopia completa cuando se logró la intubación cecal.

Los pólipos se clasificaron, según su histología siguiendo la adaptación de la clasificación revisada de Viena para el cribado de CCR, en no neoplásicos, neoplasia mucosa de bajo grado, neoplasia mucosa de alto grado y carcinoma⁽⁸⁾. Los adenocarcinomas se clasificaron por estadios según la clasificación TNM⁽⁹⁾.

Por otro lado, se clasificaron según su tamaño en de bajo riesgo (<1cm), de riesgo medio (1-2cm) y de alto riesgo (>2cm), por la presencia o ausencia de componente vellosa, por el número de pólipos visualizados durante la colonoscopia y en función de la localización de la lesión de mayor tamaño.

Las variables cualitativas se presentaron mediante su distribución en frecuencias absolutas

Figura 1
Esquema general del estudio.



y relativas, y las cuantitativas por media y desviación estándar.

Se realizó el estudio de los resultados obtenidos en función de edad, sexo, sedación y colonoscopia completa o incompleta mediante estudio de tablas cruzadas, valorando si existía asociación entre las variables mediante prueba de Chi cuadrado de Pearson. Se consideró estadísticamente significativo si $p < 0,05$

El estudio contó con la aprobación del Comité Ético de Investigación del Área de Salud de Cuenca y en su realización se respetaron los acuerdos de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

La primera ronda del Programa de Cribado Poblacional de CCR se inició en Cuenca en abril de 2015, finalizando la invitación en julio de 2018.

Se realizaron 864 colonoscopias a varones y 532 colonoscopias a mujeres. La edad media en el momento de la colonoscopia fue de 60,71 años (IC 95% 60,39-61,02).

Para la sedación, en 961 colonoscopias se utilizó midazolam y fentanilo; en 402, propofol administrado por el endoscopista; en 26, sedación controlada por anestesista; 7 personas no recibieron ningún tipo de sedación.

La colonoscopia fue completa en 1.312 casos (93,98%) e incompleta en los 84 restantes, debido a mala preparación, problemas anatómicos o mala tolerancia del paciente, realizándose una segunda colonoscopia en 58 casos.

Se observó una relación estadísticamente significativa entre el tipo de sedación y la realización de colonoscopia completa o incompleta ($p=0,02$). El 83,3% de los pacientes con colonoscopias incompletas recibieron sedación con

midazolam y fentanilo; el 14,4%, con propofol controlado por endoscopista; el 2,4%, con sedación por anestesista; se completaron el 100% de las colonoscopias realizadas sin sedación.

La colonoscopia fue normal en 431 casos, y 965 presentaron hallazgos significativos (69,12%).

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el sexo y la presencia de hallazgos. El 69,4% de las colonoscopias en las que se observaron lesiones se realizaron a hombres, frente al 30,6% que correspondieron a mujeres ($p < 0,0001$).

La anatomía patológica de las lesiones halladas en las colonoscopias fue pólipos hiperplásicos en 66 casos, adenomas de bajo grado en 682 casos, adenomas de alto grado en 81 casos y adenocarcinoma en 83 casos (5,94% del total de colonoscopias realizadas). No se consiguieron recuperar los pólipos en 23 casos.

El 67,9% de las colonoscopias con hallazgo de adenomas de alto grado y el 74,7% de las colonoscopias con hallazgo de adenocarcinoma se realizaron a hombres, lo que demostró una asociación estadísticamente significativa ($p = 0,005$) entre el sexo y el resultado anatómopatológico.

La proporción de personas con cualquier tipo de adenoma y de personas con cáncer invasivo detectado en nuestra provincia fue de 39,71 y 2,81, respectivamente (tasa por 1.000 personas).

De los adenocarcinomas detectados, el 33,73% correspondieron a estadio 0 (28), el 20,48% a estadio I (17), el 15,66% a estadio II (13), el 21,69% a estadio III (18) y el 7,23% a estadio IV (6).

Los resultados por edad y sexo se muestran en las figuras 2 y 3.

Figura 2
Tasa de detección de pólipos en hombres por edad.

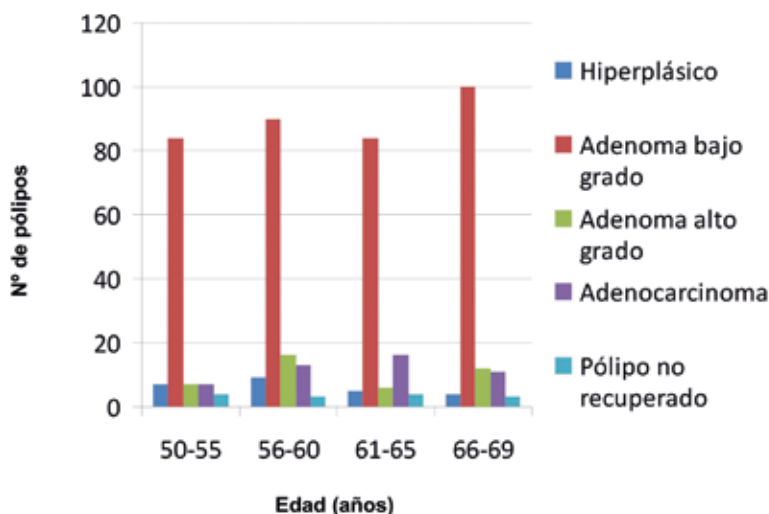
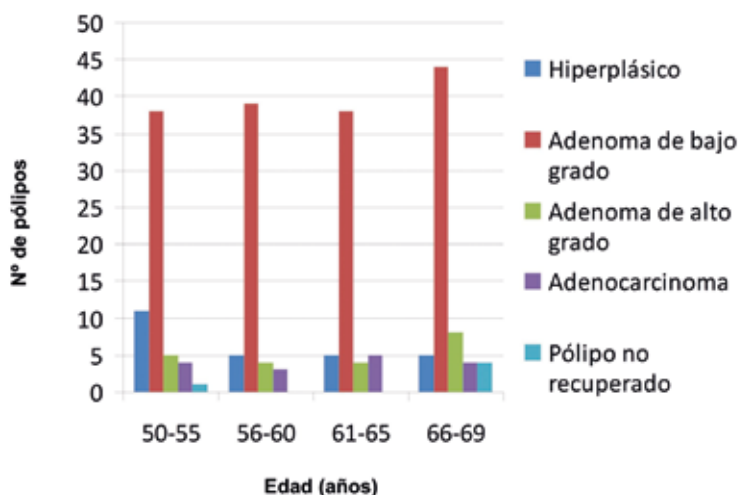


Figura 3
Tasa de detección de pólipos en mujeres por edad.



DISCUSIÓN

Los datos obtenidos en el análisis muestran una tasa de participación (48,06%) por encima de la registrada en Castilla-La Mancha, y ligeramente superior a la observada en la primera ronda de cribado de cáncer colorrectal en otras regiones de España, pero por debajo del alto grado de participación registrado en el País Vasco (>65%)^(5,10,11,12,13).

Se deben tomar medidas para concienciar a la población y a los profesionales sanitarios sobre la importancia de este programa de cribado y analizar las posibles barreras para aumentar la tasa de participación, que en el caso de nuestro hospital podrían estar en relación con la distribución geográfica, ya que se defiende que para reducir la mortalidad por CCR se necesitan cifras de participación superiores al 50%^(14,15). A pesar de que la participación en nuestro centro no supera esa cifra, el dato obtenido es esperanzador, teniendo en cuenta que es uno de los tres

hospitales que comenzaron con el programa piloto de cribado de CCR en Castilla-La Mancha.

En nuestro estudio, el test de sangre oculta en heces es positivo en el 7,25%, cifra que se encuentra dentro del porcentaje de positivos recogido en España, que va del 4,4 al 11,1%, y un poco por debajo del obtenido en Castilla-La Mancha (8%)⁽¹³⁾. La positividad es mayor en hombres que en mujeres, al igual que la tasa de detección de adenomas, de manera similar a lo observado en otros estudios⁽¹⁶⁾.

A diferencia de otros programas de cribado, en nuestro hospital no se observa un aumento de las lesiones avanzadas relacionadas con el envejecimiento, apareciendo estas lesiones casi por igual en todos los grupos de edad⁽¹⁵⁾. Esto podría deberse a que un amplio porcentaje de la población conquense pertenece al medio rural, caracterizado por un entorno más saludable, con menor índice de contaminación ambiental, y donde la población mantiene, por lo general,

una mayor actividad física a pesar de la edad y realiza una dieta basada en alimentos menos procesados que en zonas urbanas⁽¹⁷⁾.

La colonoscopia se realiza en el 89% de los casos indicados, lo que muestra una alta aceptación de la prueba pero inferior a otros programas, siendo la tasa de aceptación en Castilla-La Mancha del 95,25%. El 93% de las colonoscopias son completas, resultados que coinciden con otros estudios entre los que se incluyen los resultados obtenidos en Castilla-La Mancha (95,8%)⁽¹³⁾, y en más de la mitad de los casos resultaron terapéuticas. Estos resultados se encuentran por encima del nivel deseable de colonoscopia completa (>90%)^(5,10).

La tasa de personas con cualquier tipo de adenoma en Cuenca es inferior a las registradas en Castilla-La Mancha, al igual que la tasa de personas con cáncer invasivo detectado, siendo ésta última una de las tasas más bajas en relación con las tasas registradas en la mayoría de comunidades autónomas de nuestro país⁽¹³⁾.

El alto porcentaje de lesiones avanzadas diagnosticadas y la detección de los cánceres invasores en estadios precoces (70,7% del total de neoplasias) hacen pensar que la implantación del programa de cribado poblacional de cáncer colorrectal conseguirá, a medio plazo, reducir de manera significativa la morbilidad producida por este tipo de cáncer⁽¹²⁾.

La principal limitación de este estudio es que se basa únicamente en los resultados de uno de los hospitales de Castilla-La Mancha, que comenzó con el programa piloto, por lo que se trata de resultados parciales que, debido a las diferencias geográficas y poblacionales entre las distintas provincias de la comunidad, hacen posible que estos resultados no puedan ser extrapolables a todas ellas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las Cifras del Cáncer en España 2019. SEOM 2019.
2. Castells A. Cribado del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38:64–70.
3. Castells X, Sala M, Asuncion N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M et al. Descripción del cribado del cáncer en España: Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya. Inf Evaluación Tecnol Sanit AATRM núm 2006/01. 2007.
4. Wilson JMG JG. Principles and Practice of Screening for Disease. WHO Public Paper 34. Geneva World Health Organ. 1968;168.
5. Málaga A, Salas D, Sala T, Ponce M, Goicoechea M, Andrés M et al. Programa de cribado de cáncer colorrectal de la comunidad Valenciana. Resultados de la primera ronda: 2005-2008. *Rev Esp Salud Publica*. 2010;84(6):731–743.
6. Salas D. Situación e implantación hasta el 2017. Programas de Cribado de Cáncer Colorrectal en España. Red de Programas de Cribado de Cáncer. 2018.
7. Simón MA, Bordas JM, Campo R, González-Huix F, Igea F, Monés J. Consensus document of the Spanish Association of Gastroenterology on sedoanalgesia in digestive endoscopy. *Gastroenterol Hepatol*. 2006 Mar 1;29(3):131–149.
8. Albéniz Arbizu E, Pellisé Urquiza M, Alberca de las Parras F, Alonso Aguirre P, Álvarez MA, Barquero Declara D, et al. Guía clínica para resección endoscópica de pólipos de colon y recto. SEED. 2017.
9. De Rojas JRN. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento del carcinoma de colon y recto: Generalidades. *Rev Gastroenterol Mex*. 2008 Apr 1;73(2):114–117.

10. Solé Llop ME, Cano del Pozo M, García Montero JI, Carrera-Lasfuentes P, Lanas Á, Solé Llop ME et al. Programa de cribado poblacional de cáncer colorrectal en Aragón. Primeros resultados. *Gac Sanit.* 2018;32(6):559–562.
11. Portillo I, Idigoras I, Ojembarrena E, Arana-Arri E, Zubero MB, Pijoán JI et al. Principales resultados del programa de cribado de cáncer colorrectal en el País Vasco. *Gac Sanit.* 2013;27(4):358–361.
12. Bucodental AS, Escolares DOS. Boletín epidemiológico de galicia. 2007;XIX:2007.
13. Evaluación programas de cribado de cáncer colorrectal. Red de Programas de Cribado de Cáncer. 2017. p. 53.
14. Courtier R, Casamitjana M, Macià F, Panadés A, Castells X, Gil MJ et al. Resultados de un estudio de cribado poblacional de neoplasia colorrectal. *Cir Esp.* 2009;85(3):152–157.
15. Trejo DS, Villares IP, Piñol JAE, Cabanell JI, Espí MV, Riquelme FP et al. Implementation of colorectal cancer screening in Spain: Main results 2006-2011. *Eur J Cancer Prev.* 2017 Jan 1;26(1):17–26.
16. Salas Trejo D, Portillo Villares I, Espinàs Piñol JA, Ibáñez Cabanell J, Vanaclocha Espí M, Pérez Riquelme F et al. Implementation of colorectal cancer screening in Spain. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26(1):17–26.
17. Bandrés AC, Barra A. Patrón alimentario en dos poblaciones pertenecientes a la dieta mediterránea distintas: Rural y urbana. *Rev Esp Nutr Comunitaria.* 2007;13(1):11–17.

CRIBADO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 4 de octubre de 2020
Aceptado: 26 de octubre de 2020
Publicado: 16 de diciembre de 2020

LA GUÍA DE CRIBADO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC EN ESPAÑA. UN PROCESO INTERDISCIPLINAR CON ENFOQUE DE SALUD PÚBLICA

Raquel González Rubio (1), María Vicenta Labrador Cañadas (2) y Julia del Amo (1) en nombre del Grupo técnico de cribado de la infección por el VHC.

(1) Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad. Madrid. España.

(2) Unidad de Programas de Cribado. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad. Madrid. España.

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

RESUMEN

En el marco de la *Estrategia Mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas y el Plan Estratégico de Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (SNS)*, la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, junto a la Unidad de Programas de Cribado del Ministerio de Sanidad, han coordinado entre 2019 y 2020 las políticas estatales en torno al cribado de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en España. En este artículo se describe la experiencia y reflexiones surgidas en torno a ella. Como puntos clave del proceso destacan el trabajo interdisciplinar a través de un Grupo Técnico en el que han participado personas expertas de los diferentes ámbitos implicados; la disponibilidad de evidencia científica para la toma de decisiones, especialmente el 2º Estudio de Seroprevalencia del VHC en población general; y el enfoque de salud pública transversal a todo el proceso. El resultado se muestra en la recién publicada *Guía de cribado de infección por el VHC*, en la que se indica el cribado a personas con exposiciones y situaciones de riesgo para la infección, así como se recogen las principales recomendaciones para mejorar el cribado y la vinculación al seguimiento y tratamiento. Esperamos que esta Guía y la continuación del trabajo conjunto supongan un impulso al acceso equitativo al diagnóstico y tratamiento de la infección por el VHC en España.

Palabras clave: Hepatitis C, Cribado, Diagnóstico, Interdisciplinar, Salud Pública.

ABSTRACT

Guideline on hepatitis C testing in Spain. An interdisciplinary work with a Public Health approach

Within the framework of the *Global health sector strategy on viral hepatitis* and the *Strategic Plan for tackling hepatitis C in the Spanish National Health System*, the Secretariat of the National Plan on HIV & STIs and the Unit for Screening Programs in the Ministry of Health have coordinated the policies around the screening of hepatitis C virus (HCV) in Spain. This paper describes the experience and learnings arisen around it. The key points of the process include interdisciplinary work through a Technical Group made up of experts from the different fields involved; the availability of scientific evidence for decision-making, highlighting the 2nd Seroprevalence Study in the general population; and a public health approach along the entire process. As a result, the recently published *Guideline on hepatitis C testing* includes the indication for HCV testing for people with risk exposures and situations, as well as the main recommendations to improve screening and linkage to care in the most affected populations. We hope that this Guideline and the continuation of joint work will be a step towards equitable access to the diagnosis and treatment of HCV infection in Spain.

Key words: Hepatitis C, Testing, Screening, Diagnosis, Interdisciplinary, Public Health.

En este artículo se describe la experiencia de elaboración de las políticas estatales en torno al cribado del virus de la hepatitis C (VHC) en España y se reflexiona sobre varios aspectos que creemos de interés acerca de este proceso y sobre su impacto en la respuesta a la hepatitis C en la actualidad.

Las políticas de cribado del VHC se desarrollan en un escenario internacional de intensificación de la respuesta de la salud pública a las hepatitis víricas, que se viene produciendo desde hace casi una década tras la introducción de nuevos tratamientos de eficacia demostrada contra la infección. La incorporación de las hepatitis víricas a la Agenda de Desarrollo Sostenible como una de las metas del Objetivo 3 de Salud y Bienestar es una muestra de esta apuesta.

La *I Estrategia Mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas*, aprobada por la 69ª Asamblea Mundial de la Salud de la OMS en 2016, establece un marco de eliminación de la hepatitis C como problema de salud pública para 2030⁽¹⁾. El diagnóstico precoz de la infección y la vinculación al tratamiento es una de las líneas de acción prioritarias, ya que a nivel mundial la mayoría de personas con hepatitis crónica no sabe que están infectadas y no tiene acceso a tratamientos y cuidados. En Europa, se propone el diagnóstico del 90% y el tratamiento del 80% de las personas con infección crónica para 2030⁽²⁾.

Por otro lado, las políticas sobre el cribado del VHC se deben articular en los diferentes contextos. En España, en 2015 se aprobó el primer *Plan Estratégico de Abordaje de la Hepatitis C* (PEAHC)⁽³⁾, que ha permitido notables avances como el acceso a más de 135.000 personas a los tratamientos con antivirales de acción directa (AAD), con una tasa de respuesta viral sostenida superior al 95%⁽⁴⁾.

La Estrategia Mundial anima a adoptar un enfoque integral de salud pública en el abordaje

de las hepatitis. En España, la Dirección General de Salud Pública (DGSP) del Ministerio de Sanidad ha sido parte del diseño y desarrollo del PEAHC, asumiendo específicamente las acciones contempladas en la línea estratégica 1, dedicadas a la descripción epidemiológica y prevención primaria, secundaria y terciaria de la infección.

En primer lugar, desde la DGSP se priorizó conocer la situación epidemiológica de la infección por VHC en población general, información clave para la planificación de las actividades de prevención. La mayoría de los estudios disponibles en esos momentos estaban limitados a algunas regiones del país y no incluían datos sobre infección activa. Así, entre 2017 y 2018 desde la DGSP en colaboración con el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y las Comunidades Autónomas (CCAA) se realizó el *2º Estudio de Seroprevalencia en España*⁽⁵⁾, que nos situó como un país con un nivel de prevalencia bajo, con una prevalencia de anticuerpos frente al VHC del 0,85% y de infección activa del 0,22% en población general entre 20 y 80 años. Estas cifras fueron inferiores a las descritas previamente en España⁽⁶⁻¹²⁾ y en Europa⁽¹³⁾, y más similares a las mostradas por otros estudios realizados en algunas CCAA en los últimos años^(14,15,16).

El estudio de la fracción diagnosticada informó que el 29,4% (unas 22.478) de las personas con infección activa no habían sido diagnosticado previamente, y que alrededor de un quinto de las personas diagnosticadas no estaba en seguimiento ni había iniciado tratamiento con AAD⁽⁵⁾.

Además, se identificó un patrón de prevalencia por sexo y año de nacimiento, con una prevalencia de infección activa más elevada en hombres nacidos entre 1958 y 1967, alcanzando el 0,86%, y nacidos entre 1948 y 1957, con valor de 0,72%, estando en los otros grupos por debajo de 0,20%⁽⁵⁾. También había diferencias

en la fracción no diagnosticada, siendo de un 21,4% en los hombres y de un 66,6% en las mujeres con infección activa⁽⁵⁾.

Estos datos mostraban la ya conocida dinámica de la infección por el VHC en España, caracterizada por el uso compartido de materiales infectados para el consumo de drogas durante la década de los años 80, así como por la transmisión relacionada con la asistencia sanitaria previa a la introducción de medidas preventivas en las intervenciones durante la década de los 70, y previa a la detección sistemática del VHC en transfusiones de sangre, uso de hemoderivados y trasplantes de órganos en 1990⁽¹⁷⁾. La prevalencia continúa siendo muy elevada en personas que consumen drogas inyectadas^(18,19), y se observa un aumento de la reinfección por el VHC asociada a la práctica de “chemsex” en hombres gais, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres⁽²⁰⁾. En otras poblaciones se ha observado una tendencia descendente, como en las personas que viven con VIH^(21,22,23), población interna en centros penitenciarios⁽²⁴⁾ o pacientes en tratamiento crónico con hemodiálisis⁽²⁵⁾, si bien sigue observándose una prevalencia superior que en población general.

Con este conocimiento, la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, junto a la Unidad de Programas de Cribado de la DGSP, iniciaron en el primer semestre de 2019 la elaboración de la Guía de cribado de la infección por el VHC en España.

Para el proceso se consideró prioritaria la participación de todos los agentes implicados y la búsqueda de un consenso en las indicaciones y acciones de mejora. Se creó un Grupo Técnico de cribado de la infección por el VHC que incluyó 33 representantes de diferentes ámbitos: Plan Nacional sobre Drogas, Centro Nacional de Epidemiología (ISCIII), Servicios de Epidemiología y responsables de los planes de cribado de las CCAA, Sanidad Penitenciaria, Consejo Asesor Científico

del PEAHC, Sociedades Científicas (SEMFyC, SEMG, SEMERGEN, AEEH, AEHVE, SEIMC-GEHEP, GeSIDA, SEISIDA) y Asociaciones de Pacientes y ONGs (PLAFHC Madrid, PLAFHC, CESIDA, Apoyo Positivo, FNETH, gTt-VIH). Además, se contó con la colaboración de otras áreas del Ministerio como Abogacía del Estado y Asuntos Jurídicos, con unidades de investigación como el *Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les ITS i Sida de Catalunya* y la Unidad de Coordinación de la cohorte CoRIS, así como con la revisión por parte de la Oficina Regional de la OMS para Europa y de personal experto del Instituto de Salud Global de Barcelona.

La primera reunión del Grupo se celebró el 16 de julio de 2019, y sirvió para disponer de una primera foto de la situación en ese momento, a través de una revisión de la situación epidemiológica de la infección por VHC en población general y en las poblaciones más afectadas, y de los planes de abordaje de la hepatitis C en las CCAA que ya habían realizado grandes avances en sus territorios.

También se requirió una aproximación inicial al marco general de los programas de cribado en el Sistema Nacional de Salud (SNS), revisando los conceptos de cribado poblacional y oportunista, las autoridades responsables de las políticas de cribado, el proceso de implementación y los principios recogidos en la Ley General de Salud Pública (LGSP) que todo programa de cribado debe cumplir. De esta manera se consiguió disponer de un lenguaje y esquema común en el Grupo, permitiendo situar las diferentes propuestas de los participantes en el marco jurídico y de salud pública necesario para la definición del cribado.

Previo a esta reunión y con la información recogida en ella y posteriormente con las personas participantes, se realizó una revisión exhaustiva sobre la evidencia disponible que informara los principales criterios establecidos en

el Documento Marco sobre cribado poblacional del Ministerio de Sanidad⁽²⁶⁾: magnitud de la enfermedad (prevalencia en población general y según factores de riesgo, incidencia, morbilidad), historia natural, validez de las pruebas de cribado, efectividad, coste-efectividad y riesgos del cribado en población general y por grupos, aproximaciones ya existentes al cribado y posibilidades de optimización de la atención sanitaria habitual. También se revisaron las guías de organismos internacionales^(27,28) y planes de cribado de otros países⁽²⁹⁻⁴⁰⁾.

En base a toda esta evidencia, el equipo coordinador y el Grupo estuvieron de acuerdo en indicar el cribado del VHC a las personas que tienen exposiciones y situaciones de riesgo para la infección como consumo de drogas por vía inyectada y/o inhalada, relación sexual de riesgo, co-infección por el VIH/VHB, procedimientos estéticos realizados con instrumental punzante sin las debidas precauciones de seguridad, ingreso en centros penitenciarios y procedencia de países con prevalencia de infección alta. No se recomienda el cribado del VHC en personas que no tienen exposiciones ni situaciones de riesgo.

Esta propuesta se justifica principalmente por la situación epidemiológica actual en el país, la presencia de antecedentes de riesgo en más del 80% de las personas con infección activa por VHC^(16,41,42), la prioridad de abordar las barreras en el acceso al diagnóstico para poblaciones más afectadas, una insuficiente evidencia sobre la eficacia y coste-efectividad del cribado en población general y la factibilidad del cribado por exposiciones de riesgo al estar ya recogido en la cartera de servicios.

A nivel internacional, estas indicaciones se encuentran alineadas con la mayoría de los países que tienen una situación similar a la nuestra como Reino Unido^(31,32), Alemania⁽²⁹⁾, Francia⁽³³⁾, Irlanda⁽³⁴⁾, Canadá⁽³⁰⁾ o Australia⁽³⁸⁾.

Si bien no se recomienda el cribado a personas sin exposiciones de riesgo, dentro del Grupo se valoró la pertinencia de considerar el cribado en personas pertenecientes a cohortes de nacimiento con mayor prevalencia. Elementos como la ausencia de exposiciones de riesgo conocidas en un pequeño porcentaje de personas infectadas o la dificultad para identificar las exposiciones de riesgo en los centros sanitarios, relacionada con el estigma hacia el VHC y algunas de las exposiciones o con la sobrecarga de trabajo, podrían apoyar la utilidad de esta estrategia.

Cumpliendo con el proceso establecido para la elaboración de las políticas de cribado poblacional, y con el fin de disponer de información suficiente para la toma de decisiones, desde la DGSP se ha solicitado a la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS un informe sobre la evidencia de la eficacia clínica y del coste efectividad del cribado poblacional y oportunista con varios supuestos, incluido el de cohortes de nacimiento.

La valoración del cribado por cohortes de nacimiento no debe dilatar las acciones dirigidas al cribado del VHC por exposiciones y situaciones de riesgo, aún queda mucho por hacer: éste es el mensaje principal de consenso.

En este sentido el Grupo ha realizado un esfuerzo de síntesis de las principales recomendaciones para mejorar el acceso al cribado y la vinculación al seguimiento y tratamiento de la infección. Una de las principales tareas del proceso ha sido la recogida de experiencias realizadas en las CCAA por diferentes agentes, que permiten aterrizar las recomendaciones y animar a su implementación. En la Guía se describe una selección de estas: búsqueda y seguimiento de personas que tienen un diagnóstico del VHC en los registros sanitarios sin constatación de posterior seguimiento y tratamiento,

actividades formativas y de apoyo a personal sanitario para la identificación de pacientes con antecedentes de riesgo como alertas en las historias clínicas electrónicas o formación en reducción del estigma, simplificación de los modelos de atención y adecuación de la atención a las personas con mayor vulnerabilidad, actividades de promoción del cribado dirigidas a población general y específicas, o seguir apostando por el diagnóstico en un solo paso, que en los últimos años ha conseguido una extensa implementación gracias al impulso de profesionales de la Hepatología, la Microbiología y las Enfermedades Infecciosas⁽⁴³⁾. En todas las intervenciones se considera necesaria una coordinación estrecha entre los diferentes servicios y sectores implicados.

Esta dinámica ha favorecido la comunicación y el intercambio de buenas prácticas entre diferentes niveles y sectores asistenciales, así como la posibilidad de ofrecer recomendaciones que se han mostrado necesarias, efectivas y plausibles en el terreno.

En cuanto a las categorías utilizadas para las indicaciones del cribado, se optó por “exposiciones y situaciones de riesgo” evitando la clasificación en “grupos de riesgo”, muchas veces empleada en salud pública y en concreto en las políticas de cribado. Esto se basa en una de las lecciones aprendidas de la respuesta a la epidemia del VIH: el concepto “grupos de riesgo” al principio de la epidemia provocó mayor estigmatización y discriminación en grupos que ya estaban señalados y estigmatizados, pasándose a dirigir las acciones a los “comportamientos de riesgo”, y posteriormente se ha propuesto una perspectiva ligada a las “prácticas” y los “contextos” para poner el énfasis en los determinantes y los sistemas que producen y reproducen los riesgos⁽⁴⁴⁾. Esperamos que este enfoque permita un abordaje más integral de la prevención de la infección, previniendo la clasificación de las personas en grupos estanco y caminando

hacia una comprensión más interseccional de los procesos de salud y enfermedad⁽⁴⁵⁾.

En esta línea, se ha trabajado con el concepto de vulnerabilidad, siendo conscientes de que estas exposiciones y situaciones de riesgo se distribuyen de manera desigual en la población según los diferentes ejes de inequidad, en relación con mecanismos de exclusión social. El *2º Estudio de Seroprevalencia*⁽⁵⁾ mostraba, por ejemplo, que la prevalencia de infección activa fue superior en el grupo de personas con clase social desfavorecida, así como la fracción no diagnosticada, destacando que todas las personas con infección activa no diagnosticadas pertenecían a la clase social desfavorecida. También mostraba diferencias en la fracción diagnosticada por sexo, como hemos descrito más arriba, que tienen que ver probablemente con vulnerabilidades a la infección y sesgos en la atención por motivos de género descritos en la literatura^(46,47). La revisión bibliográfica y la información recogida a partir de las ONGs y profesionales de diferentes ámbitos del terreno muestran cierta vulnerabilidad a la infección por el VHC y barreras en el acceso a los servicios de salud relacionados con procesos de exclusión social por identidad de género (especialmente en personas trans), orientación sexual, prostitución, migración, ingreso en prisión, sinhogarismo y otras condiciones socioeconómicas^(17,28,48-55).

Por este motivo, se ha considerado imprescindible el enfoque de equidad en el diseño, implementación y evaluación de los programas de cribado del VHC en los diferentes territorios, que permita identificar y abordar las barreras y facilitadores de acceso y uso de los servicios en cada contexto⁽⁵⁶⁾. Éste es uno de los principales retos en las actuaciones en torno al VHC. En este momento las indicaciones de cribado del VHC por exposiciones de riesgo en lugar de cribado poblacional permiten centrar los esfuerzos y los recursos en aquellas personas que más lo necesitan, respondiendo al principio de

equidad recogido en la LGSP para los programas de cribado.

Para terminar, nos gustaría destacar los siguientes elementos sobre la experiencia de elaboración de las políticas de cribado del VHC:

- La importancia de disponer de información epidemiológica de calidad y actualizada para guiar las políticas de cribado, así como de evidencia directa sobre la efectividad y coste-efectividad de las diferentes alternativas.

- El alcance del trabajo interdisciplinar en el diseño, implementación y evaluación de las políticas de cribado. El trabajo con el Grupo Técnico ha permitido un amplio consenso en las políticas, así como debatir y valorar la divergencia de propuestas, compartir las buenas prácticas entre diferentes territorios y sectores, integrar las experiencias del terreno en las políticas estatales, y esperamos que ayude a la implementación de las indicaciones y recomendaciones. En este sentido, pensamos que la Administración Pública debe continuar facilitando estos procesos, para lo que apremiamos a agilizar las gestiones administrativas que permiten el trabajo conjunto, a estar presente en espacios ajenos a la propia administración, y a mejorar el manejo de los conflictos de interés en los grupos de trabajo.

- La transcendencia del enfoque de salud pública en las políticas de abordaje de la hepatitis C en España, que junto con otros ámbitos permite una atención más integral a la población. Favorecido por el marco internacional de eliminación de la hepatitis C como problema de salud pública, el tratamiento y el cribado de la infección son los dos aspectos que más han centrado la atención profesional y social en los últimos años. Si bien esto era necesario, desde una perspectiva de salud pública debemos pensar cómo ampliar esta mirada para abordar

de manera más efectiva la prevención primaria de la infección y reinfección y sus determinantes sociales de manera transversal a otras enfermedades. Los servicios de Salud Pública de las CCAA y estatales, así como la Atención Primaria y Comunitaria son la base de la implementación de los programas de prevención primaria y secundaria, para ello resulta imprescindible su refuerzo y capacitación, tal y como ha evidenciado la crisis por COVID-19. También se reconoce la línea de trabajo pendiente para la potenciación e integración del trabajo de las entidades que actúan en el ámbito comunitario.

Desde la DGSP queremos mostrar nuestro agradecimiento y reconocimiento a todas las personas participantes en la elaboración de la Guía de cribado de la infección por el VHC, y esperamos seguir avanzando de manera conjunta en la mejora del acceso al cribado y en la vinculación al seguimiento y tratamiento, así como en la prevención de la infección y reinfección y la monitorización de las hepatitis víricas en España.

La Guía de cribado de la infección por el VHC en España se puede consultar en el siguiente enlace: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA_DE_CRIBADO_DE_LA_INFECCION_POR_EL_VHC_2020.pdf.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021. Hacia el fin de las hepatitis víricas. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250578/1/WHO-HIV-2016.06-spa.pdf?ua=1>
2. WHO Regional Office for Europe. Action plan for the health sector response to viral hepatitis in the WHO European Region. WHO; 2017. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/>

hepatitis/publications/2017/action-plan-for-the-health-sector-response-to-viral-hepatitis-in-the-who-european-region-2017

3. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf

4. Ministerio de Sanidad. El Ministerio de Sanidad reitera su compromiso de avanzar hacia la eliminación de la hepatitis C. Notas de prensa. 2019. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4672>

5. Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España; 2017-2018. Resultados del 2o Estudio de Seroprevalencia en España (2017-2018). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFORME_INFECCION_VHC_ESPANA2019.pdf

6. Centro Nacional de Epidemiología. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000.

7. Domínguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol* 2001;65(4):688-693.

8. García Comas L, Ordobás M, Sanz JC, Ramos B, García J, Cevallos C *et al*. IV Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid, 2008-2009. Madrid: Consejería de Sanidad. Dirección General de Atención Primaria.; 2015. Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017741.pdf>

9. Chimeno, M, Chocarro Á, Brezmes, P, Ochoa, C, Perez, J. Seroprevalencia del virus de la hepatitis C en la población general. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* 2002;20(2):64-67.

10. I Encuesta de Seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco; 2011. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_departamento/es_def/adjuntos/salud_publica/seroprevalencia.pdf

11. Pachón del Amo I, Amela Heras C, León Rega P. Prevalencia de anticuerpos frente a Hepatitis C en España, en población general. *Gac Sanit* 2001;15(Supl.2):100.

12. Riestra S, Fernández E, Leiva P, García S, Ocío G, Rodrigo L. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(5):477-481.

13. Hofstraath SHI, Falla AM., Duffell EF, Hahné SJM, Amato-Gauci AJ, Veldhuijzen IK, Tavošchi L. Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review. *Epidemiol Infect.* 2017 Oct; 145(14): 2873–2885.

14. Crespo J, Cuadrado A, Perelló C, Cabezas J, Llerena S, Llorca J *et al*. Epidemiology of hepatitis C virus infection in a country with universal access to direct-acting antiviral agents: Data for designing a cost-effective elimination policy in Spain. *J Viral Hepat.* 2019;00:1–11.

15. Aguinaga A, Díaz-González J, Pérez-García A, Barrado L, Martínez-Baz I, Casado I *et al*. The prevalence of diagnosed and undiagnosed hepatitis C virus infection in Navarra, Spain, 2014-2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(6):325–331.

16. Viejo LG-E, Herola AG, Lloret IS, Ruano FS, Paulino IC, Ivorra CQ *et al*. Screening of hepatitis C virus infection in adult general population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30(9):1077-1081.

17. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin.* 127(3):113-117.

18. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Informe

2019. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019. Disponible en: <http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2019OEDA-INFORME.pdf>
19. Roncero C, Littlewood R, Vega P, Martínez-Raga J, Torrens M. Chronic hepatitis C and individuals with a history of injecting drugs in Spain: population assessment, challenges for successful treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:629-633.
20. Berenguer J, Gil-Martin Á, Jarrin I, Montes ML, Domínguez L, Aldámiz-Echevarría T *et al*. Reinfection by hepatitis C virus following effective all-oral direct-acting antiviral drug therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting individuals. *AIDS*. 2019;33(4):685-689.
21. Evolución de la co-infección por Virus Hepatitis C de las personas VIH-positivas de la cohorte CoRIS: 2004-2018. Informe elaborado por la Unidad de Coordinación de la cohorte CoRIS, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III; 2020.
22. Fanciulli C, Berenguer J, Busca C, del Campo S, Domínguez L, Navarro J *et al*. HIV/HCV coinfection in Spain: trouble will soon be over. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(Especial Congreso 3):6-7.
23. Centro Nacional de Epidemiología, Plan Nacional sobre el Sida. Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH. Resultados 2018. Análisis de la evolución 2003-2018. Instituto de Salud Carlos III. Madrid; 2019.
24. Prevalencia de las infecciones VIH y hepatitis C en Instituciones Penitenciarias. Año 2019. Subdirección General de Coordinación de Sanidad Penitenciaria. Área de Salud Pública; 2020. Disponible en: http://www.institucionpenitenciaria.es/web/export/sites/default/datos/descargables/saludpublica/Prevalencia_VIH_y_VHC_en_IIPP_2019.pdf
25. García-Agudo R, Aoufi-Rabih S, Barril-Cuadrado G. Estudio multicéntrico español SHECTS: situación hepática de los pacientes con hepatitis crónica por el VHC en tratamiento sustitutivo renal con hemodiálisis. *Nefrología*. 2013;33(2):188-195.
26. Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre Cribado Poblacional. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/gl/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf
27. Organización Mundial de la Salud. Guidelines on hepatitis B and C testing. Ginebra: OMS; 2017. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Public health guidance on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA – An integrated approach. Stockholm: ECDC; 2018. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hiv-hep-testing-guidance_0.pdf
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Screening for hepatitis C. Extract of final report S16-04. Köln: IQWiG; 2018. Disponible en: [S16-04_Screening-for-hepatitis-C_Extract-of-final-report_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/media/berichte/S16-04_Screening-for-hepatitis-C_Extract-of-final-report_V1-0.pdf)
30. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on hepatitis C screening for adults. *CMAJ*. 2017;189(16):E594-604. Disponible en: <https://www.cmaj.ca/content/189/16/E594>
31. National Institute for Health and Care Excellence. Offering and providing hepatitis B and C tests and hepatitis B vaccination. NICE Pathways. NICE; 2017. Disponible en: [hepatitis-b-and-c-testing-offering-and-providing-hepatitis-b-and-c-tests-and-hepatitis-b-vaccination.pdf](https://www.nice.org.uk/guidance/NG116/hepatitis-b-and-c-testing-offering-and-providing-hepatitis-b-and-c-tests-and-hepatitis-b-vaccination.pdf)
32. Public Health England. Hepatitis C in England 2019. London; 2019. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/798270/HCV_in_England_2019.pdf
33. Haute Autorité de Santé. Hépatite C: prise en charge simplifiée chez l'adulte. 2019. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911891/fr/hepatite-c-prise-en-charge-simplifiee-chez-l-adulte#toc_1_5

34. Department of Health. Hepatitis C Screening (NCEC National Clinical Guideline No. 15). Dublin: Department of Health; 2017. Disponible en: <https://www.gov.ie/en/collection/e4bb9d-hepatitis-c-screening/>
35. Direção-Geral da Saúde. Avaliação Diagnóstica da Infecção por Vírus da Hepatite C. Lisboa; 2017. Report No.: Norma no 027/2017 de 28/12/2017.
36. US Preventive Services Task Force. Draft Recommendation Statement: Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: Screening. USPSTF Recommendations. 2019. Disponible en: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/hepatitis-c-screening1>
37. The Scottish Government. Sexual Health and Blood Borne Virus Framework. 2015-2020 Update. Disponible en: <https://www.gov.scot/publications/sexual-health-blood-borne-virus-framework-2015-2020-update/pages/7/>
38. Department of Health. Fifth National Hepatitis C Strategy. Australian Government; 2018. Disponible en: [https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ohp-bb-vs-1/\\$File/Hep-C-Fifth-Nat-Strategy-2018-22.pdf](https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ohp-bb-vs-1/$File/Hep-C-Fifth-Nat-Strategy-2018-22.pdf)
39. The College of Family Physicians of Canada, Public Health Agency of Canada. Primary Care Management of Chronic Hepatitis C. 2009. Disponible en: https://www.cfpc.ca/uploadedFiles/Resources/Resource_Items/HEP_C_Guide_eng_2.pdf
40. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson A. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults — United States, 2020. MMWR Recomm Rep. 2020;69(No. RR-2):1-17.
41. Servicio de Epidemiología. Avance de resultados de la V Encuesta de Serovigilancia de la hepatitis C. Comunidad de Madrid. Año 2015. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid 2017. Consejería de Sanidad; 2017. Disponible en: www.madrid.org/boletinepidemiologico/
42. Secretaria de Salut Pública. Plan de prevención y control de la hepatitis C en Cataluña. Generalitat de Catalunya; 2018. Disponible en: http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/vigilancia_salut_publica/vih-sida-its/04_Hepatitis_viriques/Plan-Hepatitis-Definitivo_C_DEF_ES.pdf
43. Crespo J, Lázaro P, Blasco AJ, Aguilera A, García-Samaniego J, Eiros JM, Calleja JL, García F. Diagnóstico en un solo paso de la hepatitis C en 2019: una realidad en España. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2020.
44. Infante C, Zarco A, Magali Cuadra S, Morrison K, Caballero M, Bronfinan M, Magis C. El estigma asociado al VIH/SIDA: el caso de los prestadores de servicios de salud en México. Salud Publica Mex 2006;48:141-150
45. Ajuntament de Terrassa. Guía para incorporar la interseccionalidad en las políticas locales. 2019. Disponible en: <http://igualtatsconnect.cat/wp-content/uploads/2019/06/Publicacion-Igualtats-Connect-ES.pdf>
46. Ruiz Cantero MT. Perspectiva de género en medicina. Monografías 39. Fundación Dr. Antoni Esteve; Barcelona: 2019.
47. Fundación Atenea. Hombres, Mujeres y Drogodependencias. Explicación social de las diferencias de género en el consumo problemático de drogas. 2016. Disponible en: <http://fundacionatenea.org/http://fundacionatenea.org/wp-content/uploads/2017/02/Hombres-mujeres-y-drogodependencias.pdf>
48. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C epidemiology in selected population groups in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2018. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-b-and-c-epidemiology-selected-population-groups-eueea>
49. Beijer U, Wolf A, Fazel S. Prevalence of tuberculosis, hepatitis C virus, and HIV in homeless people: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2012;12(11):859-870.

50. Ros Collado M, Ollé Rodríguez C. Acceso y utilización de los servicios de salud: atención al paciente inmigrante. Dificultades y posibles soluciones. En: La prevención de la infección del VIH/SIDA en la población inmigrante. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/prevenccion/inmigrantes/docs/prevenccionVIH_SIDAPoblacionInmigrante06.pdf
51. Juanmarti Mestres A, López Casasnovas G, Vall Castelló J. The deadly effects of losing health insurance. CRES-UPF Working Paper #201802-104. 2018; Disponible en: <https://ep00.epimg.net/descargables/2018/04/13/617bc3f9263d9a0dbcf3704f8d75a095.pdf>
52. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia Nacional Integral para Personas sin Hogar 2015-2020. Madrid; 2015. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/ssi/familiasInfancia/ServiciosSociales/docs/EstrategiaPSH20152020.pdf>
53. European Association for the Study of the Liver. EASL position statement on liver disease and migrant health. 2018. Disponible en: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASL-Position-Statement-on-Liver-Disease-and-Migrant-Health.pdf>
54. Sperle I, Hedrich D, Palczak K, Singleton N, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addictioin, Robert Kock Institut. Barriers to HCV Testing in Drug Treatment Services for People who Inject Drugs. 7th International Symposium on Hepatitis Care in Drug Users; 2018 sep 19; Cascais, Portugal. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11481/poster-barriers-to-hcv-testing.pdf>
55. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Estrategia Nacional sobre Drogas 2009-2016. Informe de la evaluación final. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017. Disponible en: http://www.pnsd.msbs.gob.es/pnsd/estrategiaNacional/docs/2017_Informe_Evaluacion_Final_Estrategia_Nacional_sobre_Drogas_2009_2016.pdf
56. Ministerio de Sanidad. Equidad en salud y Desigualdades sociales en salud. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/promocion/desigualdadSalud/EquidadSaludyDSS.htm>

ORIGINAL

Recibido: 19 de mayo de 2020
 Aceptado: 13 de julio de 2020
 Publicado: 18 de septiembre de 2020

REGISTRO ESPAÑOL DE CRIBADO DE COVID-19 EN GESTANTES ASINTOMÁTICAS^(*)

María Begoña Encinas Pardilla (1), África Caño Aguilar (2), Beatriz Marcos Puig (3), Amelia Sanz Lorenzana (4), Iria Rodríguez de la Torre (5), Paloma Hernando López de la Manzanara (6), Ana Fernández Bernardo (7) y Óscar Martínez Pérez (8)

- (1) Profesor Honorario Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda. Madrid. España.
 (2) Profesora Asociada en Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Facultativa Especialista de Área. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. España.
 (3) Facultativo Especialista en Obstetricia y Ginecología. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital La Fe. Valencia. España.
 (4) Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda. Madrid. España.
 (5) Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.
 (6) Facultativo Especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda. Madrid. España.
 (7) Facultativo Especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.
 (8) Especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda. Madrid. España. Profesor Asociado del Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Cátedra de Simulación. Universidad Católica de Murcia.

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

(*) Financiación: COV20/00020 - Convocatoria "SARS-COV-2 y la enfermedad Covid-19", financiado por el Instituto de Salud Carlos III y cofinanciado con fondos FEDER.

RESUMEN

Fundamentos: El registro español de Covid-19 en embarazadas españolas, integrado por 100 centros, surge en respuesta a la necesidad de conocer la morbilidad que la Covid-19 genera en las gestantes y sus recién nacidos, de conocer la incidencia real de la enfermedad en este grupo poblacional y de establecer y monitorizar el paquete de medidas para mejorar su atención. El objetivo de este estudio fue la creación de un registro de gestantes con infección por Covid-19 con la finalidad de establecer y monitorizar las intervenciones y medidas necesarias para mejorar la atención de estas pacientes durante el ingreso hospitalario.

Métodos: Para la elaboración del registro, el investigador principal de cada centro recogió con carácter semanal/quincenal el número de gestantes totales cribadas, así como el total de positivas y negativas, remitiendo a los investigadores responsables estos datos de manera que se pudiera disponer a tiempo real del porcentaje de población gestante asintomática infectada y de la evolución por semanas en los centros de cada provincia participante. Los datos fueron analizados mediante el Test de regresión lineal y test de Mantel.

Resultados: A día 31 de mayo de 2020, se realizaron en estos hospitales 16.308 test de cribado, en los cuales 338 gestantes resultaron positivas, lo que se traduce en que un 2,07% (Intervalo de Confianza del 95%: 1,86-2,30) de las gestantes asintomáticas que atendimos en nuestros centros eran portadoras del virus y podían desarrollar la enfermedad en días posteriores.

Conclusiones: El registro epidemiológico español permite conocer la incidencia de infección en gestantes atendidas en los paritorios españoles, así como la evolución semanal y/o quincenal de la misma, observándose un descenso significativo de la proporción de gestantes positivas sobre el total de cribadas a lo largo de este periodo, con una media del 6,5% a principios de abril de 2020 hasta una media del 0,93% de positivas a finales de mayo de 2020.

Palabras clave: Cribado, *Coronaviridae*, Registro, Gestante, Serología, PCR (reacción en cadena de polimerasa), Covid-19.

Correspondencia:
 María Begoña Encinas Pardilla
 Servicio de Obstetricia y Ginecología
 Secretaría Técnica de Consultas Externas de Obstetricia y Ginecología, 3ª planta
 Hospital Puerta de Hierro
 Calle Manuel de Falla, 1
 28222 Majadahonda, Madrid, España
 beenpar@yahoo.es

ABSTRACT

Spanish registry of COVID-19 screening in asymptomatic pregnant

Background: The Spanish registry of Covid-19 in Spanish pregnant women, made up of 100 centers, is created in response to the need to know the morbidity that Covid-19 generates in pregnant women and their newborns, to know the real incidence of the disease in this population group and to establish and monitor the package of measures to improve their care. The aim of this paper was the creation of a registry of pregnant women with Covid-19 infection in order to establish the interventions and measures necessary to improve the care of these patients during hospital admission.

Methods: To prepare the registry, the main researcher of each center collected weekly / biweekly the number of total pregnant women screened, as well as the total number of positive and negative, sending these data to the responsible researchers so that it could be available in real time of the percentage of infected asymptomatic pregnant population and the evolution by weeks in the centers of each participating province. The data were analyzed using the linear regression test and the Mantel test.

Results: As of May 31st 2020, 16,308 screening tests were carried out in these hospitals, in which 338 pregnant women were positive, which translates into 2.07% (95% Confidence Interval: 1.86-2.30) of the asymptomatic pregnant women we attended in our centers were carriers of the virus and could develop the disease in subsequent days.

Conclusions: The Spanish epidemiological registry allows us to know the incidence of infection in pregnant women attended in the Spanish delivery centers, as well as the weekly and / or fortnightly evolution of the same, observing a significant decrease in the proportion of positive pregnant women over the total of screenings throughout this period, with an average of 6.5% in early April 2020 to an average of 0.93% positive in late May 2020.

Key words: Screening, *Coronaviridae*, Registry, Pregnant, Serology, PCR (polymerase chain reaction), Covid-19.

Cita sugerida: Encinas Pardilla MB, Caño Aguilar Á, Marcos Puig B, Sanz Lorenzana A, Rodríguez de la Torre I, Hernando López de la Manzanara P, Fernández Bernardo A, Martínez Pérez O. Registro español de cribado de Covid-19 en gestantes asintomáticas. Rev Esp Salud Pública. 2020; 94: 18 de septiembre e20200902

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó acerca de un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, cuyo denominador común era un contacto previo con un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves.

El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae*, que posteriormente fue denominado SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero. La enfermedad causada por este nuevo virus se denominó por consenso internacional Covid-19.

Según las evidencias disponibles, se calcula que el período de incubación es de 5 días (rango de 2 a 14 días). La enfermedad afecta principalmente a personas de entre 30 y 79 años (siendo menos frecuente entre los menores de 20 años) y a individuos pertenecientes a grupos de riesgo (diabetes, enfermedad pulmonar, cardiopatías, etc.)⁽¹⁾.

El síndrome cursa con mayor frecuencia con un cuadro infeccioso leve (fiebre, tos, mialgia, anosmia, ageusia, cefalea, odinofagia y posibles trastornos digestivos), asintomático en algunos casos, pero que en torno a un 20 % puede causar patologías pulmonares graves, se desconoce aún si irreversibles a largo plazo, llegando a afectar en los casos más severos al riñón, corazón y otros órganos vitales, y pudiendo desencadenar la muerte del individuo⁽¹⁾.

Los datos sobre las consecuencias de esta infección durante el embarazo son limitados. Los primeros datos de la comunidad científica china publicados apuntan a que los síntomas en mujeres embarazadas son similares a los

observados en la población general. No está demostrada la transmisión intrauterina materno fetal. Los expertos sostienen que los casos de recién nacidos con resultados positivos de PCR antes de las 12 horas de vida podrían deberse a una transmisión horizontal.

En el estudio de Martínez⁽²⁾, de 82 gestantes, cuatro presentaron síntomas severos de la enfermedad y otros cuatro requirieron ingreso en UCI. 78 presentaron síntomas leves o fueron asintomáticas precisando once de ellas oxigenoterapia. Del total de los recién nacidos a las 48 horas todos, excepto dos, tuvieron PCR nasofaríngea negativa, considerándose que en estos casos la transmisión se produjo por vía horizontal. En esta cohorte de embarazadas españolas, el 11% presentó sintomatología grave o eventos adversos como *abruptio placentae* o preeclampsia⁽²⁾. En las series de pacientes chinas (Wu)⁽³⁾ y españolas (Martínez)⁽²⁾ se han documentado casos de prematuridad inducida.

Debido a los cambios fisiológicos y del sistema inmune que acontecen durante el embarazo, las gestantes pueden desarrollar una sintomatología más severa en infecciones respiratorias como la gripe, por lo que resulta de interés la identificación temprana y el seguimiento de las gestantes afectadas por la Covid-19.

El registro de Covid-19 en el embarazo, promovido por el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Puerta de Hierro, se puso en marcha el lunes 16 de marzo y surge de la necesidad de disponer de una herramienta que permita compartir y centralizar los datos relacionados con las exposiciones al SARS-CoV-2 durante el embarazo de manera estructurada.

Hasta la fecha, participan en este proyecto 100 hospitales españoles que están recopilando diversos datos clínicos y perfiles epidemiológicos de las gestantes afectadas por

el SARS-CoV-2, con la finalidad de acelerar el proceso de obtener prospectivamente un gran conjunto de datos imparciales, de los que se puedan derivar protocolos de actuación y de abordaje de esta enfermedad en la población de gestantes y de sus hijos e hijas. Este proyecto, además, provee de mecanismos de comunicación rápidos y fluidos entre pares que permiten el apoyo en la toma de decisiones, así como la posibilidad de compartir los materiales y conocimientos científico-clínicos generados en distintos centros sanitarios hospitalarios.

Así, se estableció como objetivo principal de este estudio la creación de un registro de gestantes con infección por Covid-19, lo que ayudará a establecer y monitorizar las intervenciones y medidas necesarias para mejorar su atención.

Para conseguir este objetivo principal se establecieron entre otros objetivos:

- i) Recoger y analizar los casos de Covid-19 en embarazadas y púerperas en los centros sanitarios asociados.
- ii) Establecer la incidencia de infecciones por Covid-19 diagnosticadas en gestantes en la población española.

Por lo que, además de establecer un registro detallado de todos aquellos casos de gestantes/púerperas afectadas por la Covid-19, nos propusimos, dada la relevancia epidemiológica y clínica de este aspecto, conocer la incidencia en nuestra población gestante de aquellos casos de mujeres asintomáticas portadoras del coronavirus.

En un gran número de los centros hospitalarios españoles que forman parte de este proyecto se decidió realizar el cribado de Covid-19 a todas aquellas gestantes asintomáticas que fueran a ser ingresadas por cualquier indicación obstétrica. De esta manera se puede abordar de

forma segura el proceso de atención en varios aspectos fundamentales:

- Implantar las medidas de seguridad y los cuidados médicos y de enfermería específicos según su estado de portadora o no del coronavirus.
- Establecer la atención en los circuitos específicos para la asistencia a pacientes positivos o negativos por Covid-19 en las áreas hospitalarias de ingreso.
- Para las madres y familias, el conocimiento de su estado frente al virus es un elemento fundamental para disminuir la incertidumbre y la angustia que genera esta nueva situación de enfermedad.
- La probabilidad de precisar atención quirúrgica de algún tipo, durante el proceso del nacimiento, puede afectar aproximadamente a una de cada cinco o seis parturientas, lo que puede condicionar la necesidad de medidas adicionales de aislamiento y seguridad (quirófanos diferenciados, equipos de protección individual [EPI], etc.)
- Conocer el estado de portadora en las gestantes nos facilitará adecuar los cuidados necesarios al recién nacido, así como ofrecer la información necesaria a la madre para sus cuidados y alimentación.
- Preservar la seguridad y el aislamiento para el resto de nuestras pacientes no afectadas por el coronavirus, así como la seguridad del personal sanitario implicado en la atención.
- Abordar la asistencia al proceso de embarazo y parto conociendo el estado de portadora de las gestantes permite una mayor eficiencia en la atención sanitaria, ya que se limita el uso de elementos de protección tipo EPI, así como de los recursos de personal.

- Trabajar el apoyo y la información adecuados a cada escenario de una manera real e individualizada para cada madre y su bebé, de manera que se minimicen los efectos derivados del miedo y la incertidumbre ante esta situación de crisis sanitaria.
- Establecer el seguimiento, así como las medidas preventivas y terapéuticas necesarias, tanto clínicas como epidemiológicas, para estas mujeres y sus hijos e hijas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Dimensión del cribado de Covid-19 en gestantes asintomáticas. De los 100 hospitales públicos y privados actualmente adscritos al Proyecto Español de Registro de Gestantes Covid-19 (**anexo I**), 76 centros establecieron programas de cribado en gestantes asintomáticas. Los datos que presentamos en este artículo comprenden los resultados desde el inicio del cribado a fecha de 22 de marzo hasta el 31 de mayo de 2020, si bien está prevista la continuidad del registro en tanto dure la pandemia.

La mayoría de los centros centraron sus cribados en las siguientes situaciones:

- Gestantes que ingresaban para proceso de parto u otros motivos no fisiológicos, como rotura prematura de membranas, amenaza de parto pretérmino, hipertensión...
- Cribado en gestantes a término.
- En ingresos de gestantes por otras patologías no obstétricas.
- Cesáreas electivas.
- Versiones externas.
- Inducciones de parto.

El médico responsable solicitaba el consentimiento a la paciente para que la información derivada del seguimiento habitual fuera incorporada al registro de datos y que dicha información, respetando la confidencialidad de la misma de acuerdo a lo establecido en la legislación vigente, pudiera ser analizada y divulgada con fines científicos.

Para la cronología y número de hospitales incorporados al cribado de Covid-19 en población gestante, ver **tabla 1**.

Tabla 1 Cronología y número de hospitales incorporados al cribado Covid-19 en población gestante.	
Fechas	Número de hospitales
Tercera semana de marzo	4
Cuarta semana de marzo	6
Primera semana de abril	16
Segunda semana de abril	27
Tercera semana de abril	42
Cuarta semana de abril	59
Primera quincena de mayo	76
Segunda quincena de mayo	76

Tipo de cribado propuesto. Del total de centros, 60 hacían el cribado mediante la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en muestras de exudado nasofaríngeo. En siete hospitales realizaban el cribado combinando de forma secuencial: primero, serologías IgG/IgM, y en caso de positividad se cursaba la PCR, o de forma simultánea, serologías IgM/IgG + PCR. En seis empleaban secuencialmente test rápido y PCR. En dos centros utilizaban directamente test rápido y, en el restante, el cribado se establecía únicamente con la serología IgG/IgM.

Los hospitales participantes en el proyecto que realizan el cribado de Covid-19, clasificados por comunidad autónoma y provincia, se presentan en el **anexo I**.

Metodología de recogida de datos. Una vez identificados los hospitales adscritos al proyecto que habían establecido estrategias de cribado, diseñamos una base de datos Excel (**anexo II**), que permitiera la recogida de datos de forma sencilla y homogénea en periodos de tiempos iguales para todos los participantes, con el fin de observar la evolución por semanas, en un principio, de la incidencia de gestantes asintomáticas positivas detectadas. En el mes de mayo, al ir observando progresivamente una disminución del número de positivas asintomáticas, comenzamos a realizar el registro de manera quincenal.

Los hospitales nos remitieron sus bases de datos por e-mail, cada semana durante los meses de marzo y abril, para poder organizarlos, estudiarlos y establecer comparaciones entre distintas áreas geográficas. Esta información constituye una base para establecer estudios y relaciones más amplios sobre la incidencia del coronavirus entre gestantes respecto a su incidencia en la población general. Nos permitió también comprobar la evolución del número de mujeres gestantes afectadas.

Posteriormente, los resultados se remitieron a todos los investigadores/hospitales involucrados para su conocimiento y manejo en cada centro hospitalario, y se añadieron finalmente, con los datos codificados, a un registro alojado en una plataforma para la gestión de ensayos clínicos.

Cronograma y creación del registro:

- Inicio del registro: 16 de marzo de 2020.
- Primer centro que inicia cribado: 22 de marzo de 2020.
- Decisión definitiva del Comité ético e investigador: 23 de marzo de 2020 (PE 55/20).
- Generación de la base de datos en plataforma segura con acceso desde cualquier centro.
- Captación en marcha en el Hospital Universitario Puerta de Hierro y centros afines.
- Septiembre de 2020: fin de la captación de pacientes.
- Enero de 2021: fin del seguimiento de pacientes hasta que el ultimo embarazo captado haya finalizado.
- Análisis de datos mensual y comunicación de datos si fuera relevante para salud pública.
- Febrero de 2021: análisis de datos final.
- Marzo de 2021: publicación de resultados finales.

El 16 de marzo de 2020, el Dr. Oscar Martínez Pérez, miembro del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Puerta de Hierro de Madrid y que lidera el grupo español de emergencia obstétrica (un grupo informal de trabajo formado por una red de hospitales españoles que mediante el entrenamiento basado

en simulación clínica tratan de mejorar la atención a la emergencia obstétrica), promovió el registro español de Covid-19 en gestantes españolas, integrado en un primer momento por los 25 centros del grupo de simulación. Actualmente son 100 los centros que integran este proyecto. Estos hospitales abarcan el 47,95% (n=172.500) de los 359.770 partos totales que hubo en España en 2019⁽⁴⁾.

Este proyecto surgió en respuesta a la necesidad de conocer la morbilidad que la Covid-19 genera en las gestantes y sus recién nacidos, de conocer la incidencia real de la enfermedad en este grupo poblacional y de establecer y monitorizar el paquete de medidas para mejorar su atención. En un principio, el grupo disponía de escasos medios, y apoyándose en Google Formularios y en su exportación a formato Excel comenzó el registro por hospitales. De igual manera, el proyecto fue presentado y aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario Puerta de Hierro con el número de expediente 55/20.

Este proyecto se presentó a la convocatoria extraordinaria del Instituto de Salud Carlos III, siendo aceptado y subvencionado por el mismo con el número de expediente COV20/00021.

Resultados del cribado de Covid-19 en gestantes asintomáticas (marzo-mayo 2020). Una vez reunidos los datos de los 76 hospitales que cribaban a sus gestantes mediante diversas estrategias se construyó una tabla resumen (tabla 2) en la que estuviera expresado el tipo de cribado elegido por cada centro hospitalario, el total de gestantes sometidas a cribado, el número de casos positivos y el porcentaje de gestantes positivas sobre el total de cribadas.

A 30 de abril, se hizo el primer corte, permitiendo así obtener una primera impresión de

Tabla 2 Resumen de resultados del programa de cribado Covid-19 en gestantes asintomáticas.				
Hospital	Cribado S/N-Tipo	Total cribadas	Total positivas	%
Hospital Puerta de Hierro Majadahonda	PCR	494	26	5,26
HCU Valladolid	PCR	171	3	1,75
Hospital Universitario Getafe	PCR	213	10	4,69
Hospital Universitario Araba	PCR	231	2	0,87
Hospital Viamed / Chacon	Test rápido + PCR	457	2	0,44
Hospital de Poniente	PCR	231	2	0,87
Hospital Costa del Sol	PCR + IgG/IgM	218	5	2,29
CH San Millán - San Pedro	PCR	291	20	6,87
Hospital Universitario Severo Ochoa Leganés	PCR	149	15	10,07
Hospital QuirónSalud Clideba	Test rápido	52	2	3,85
Hospital Universitario Río Hortega	PCR	307	3	0,98
Hospital Virgen Concha Zamora	IgG/IgM +PCR	87	1	1,15
Hospital Jerez de la Frontera	PCR	184	1	0,54
CH Santiago de Compostela	PCR	90	0	0,001

Tabla 2 (continuación) Resumen de resultados del programa de cribado Covid-19 en gestantes asintomáticas.				
Hospital	Cribado S/N-Tipo	Total cribadas	Total positivas	%
Hospital de Valme	PCR	267	1	0,37
Hospital 12 de Octubre	PCR	592	5	0,84
Hospital de Torrejón	PCR	269	5	1,86
Hospital Los Arcos del Mar Menor	PCR	60	0	0,001
HGU Ciudad Real	PCR	110	3	2,73
Hospital Universitario A Coruña	PCR	369	4	1,08
Hospital Rafael Méndez	PCR	142	1	0,70
Hospital Universitario Fuenlabrada	PCR	261	7	2,68
HG La Mancha Centro	Test rápido + PCR	106	6	5,66
Complejo Asistencial de León	PCR	233	2	0,86
CHU Ferrol	IgG/IgM + PCR	154	5	3,25
Hospital Álvaro Cunqueiro	PCR	86	0	0,001
Hospital Universitario Reina Sofía	PCR	209	2	0,96
Hospital Universitario Virgen de las Nieves	Test rápido + PCR	322	3	0,93
Hospital Universitario Puerta del Mar	PCR	139	0	0,001

Tabla 2 (continuación) Resumen de resultados del programa de cribado Covid-19 en gestantes asintomáticas.				
Hospital	Cribado S/N-Tipo	Total cribadas	Total positivas	%
Hospital Universitario Santa Lucía	PCR	143	0	0,001
Hospital Universitario Torrecárdenas	PCR	304	0	0,001
Hospital Juan Ramón Jiménez	PCR	280	0	0,001
Hospital Virgen del Rocío	PCR	283	0	0,001
Hospital del Mar	PCR	60	3	5,00
Hospital Son Espases	PCR	218	6	2,75
Hospital U Virgen Macarena	PCR	352	1	0,28
HCU San Cecilio	PCR + IgG/IgM	319	0	0,001
Hospital San Pedro de Alcántara	IgG/IgM + PCR	143	4	2,80
Hospital da Barbanza	PCR inducciones y cesáreas; partos test rápidos	16	0	0,001
AGSE Hospital Axarquía	PCR + IgG/IgM	43	1	2,33
HUCA	PCR	375	1	0,27
Hospital Santa Ana. Motril	Test rápido + PCR	119	0	0,001
Hospital Santa Creu i Sant Pau	PCR	117	3	2,56
Hospital Universitario de Bilbao	PCR	191	5	2,62
Hospital QuirónSalud Marbella	IgG/IgM	57	0	0,001

Tabla 2 (continuación) Resumen de resultados del programa de cribado Covid-19 en gestantes asintomáticas.				
Hospital	Cribado S/N-Tipo	Total cribadas	Total positivas	%
HM Hospitales	PCR	788	10	1,27
Hospital U Dexeus	PCR	398	14	3,52
Hospital Universitario de Ceuta	Test rápido + PCR	83	1	1,20
Hospital Parc Taulí	PCR	351	3	0,85
Hospital Infanta Margarita de Cabra	PCR	72	0	0,001
Hospital Universitario Cabueñes	PCR	142	0	0,001
Hospital Universitario Arnau de Vilanova	PCR	189	6	3,17
Hospital Infanta Sofía	PCR	229	3	1,31
Hospital del Tajo	PCR	102	2	1,96
Hospital La Línea	PCR	65	0	0,001
CHU Salamanca	PCR	314	14	4,46
Hospital Quirónsalud Madrid	PCR	206	15	7,28
Hospital Clínico San Carlos	PCR	193	20	10,36
Hospital Alto Guadalquivir	PCR	22	0	0,001
Hospital Sant Joan de Reus	IgG/IgM + PCR	222	7	3,15
Hospital General L'Hospitalet	PCR	56	1	1,79
Hospital Universitario La Fe	PCR	970	10	1,03

Tabla 2 (continuación) Resumen de resultados del programa de cribado Covid-19 en gestantes asintomáticas.				
Hospital	Cribado S/N-Tipo	Total cribadas	Total positivas	%
Hospital Universitario Burgos	PCR	164	3	1,83
Hospital Santa Caterina	PCR	220	25	11,36
Hospital Universitario Girona Josep Trueta	PCR	164	14	8,54
Hospital Regional de Málaga	PCR	92	0	0,001
Hospital Comarcal de Inca	PCR	95	1	1,05
Hospital Universitario Germans Trias	PCR	259	6	2,32
Hospital Virgen de la Luz	PCR	84	3	3,57
Hospital QuirónSalud Málaga	Test rápido + PCR	111	0	0,001
Hospital Minas de Riotinto	PCR	43	0	0,001
Hospital Universitario Son Llàtzer	PCR	188	1	0,53
Hospital Universitario Joan XXIII	PCR	144	3	2,08
Hospital Universitario La Paz	PCR	738	16	2,17
Hospital de Montilla	PCR	49	0	0,001
Hospital QuirónSalud Córdoba	PCR	41	0	0,001

cómo se estaba desarrollando esta estrategia de cribado en nuestro país, su alcance y capacidad de detección. Después se amplió la información hasta el 31 de mayo

A 31 de mayo, se habían realizado en estos hospitales 16.308 pruebas de cribado. De éstas, 13.799 (84,61%) se habían llevado a cabo con PCR, 1.186 (7,27%) combinando simultánea o secuencialmente serologías IgM/IgG y PCR, 1.198 (7,35%) combinando de forma secuencial test rápido y PCR, 68 (0,42%) únicamente con test rápido y, finalmente, 57 (0,35%) exclusivamente con serología IgG/IgM.

Del total de 16.308 pruebas de cribado realizadas, 338 gestantes resultaron positivas, lo que se tradujo en que un 2,07% (Intervalo de Confianza del 95%: 1,86-2,30) de las gestantes asintomáticas que atendimos en nuestros centros podrían ser portadoras del virus y, por tanto, podrían desarrollar la enfermedad en días posteriores. Paralelamente, en estos 76 hospitales y durante el mismo periodo de estudio, se registraron un total de 131 casos sintomáticos en gestantes, es decir, embarazadas que acudieron al hospital por sospecha de infección por coronavirus y ésta fue confirmada con el diagnóstico correspondiente.

Si el análisis anterior lo acotamos a aquellos centros que aplicaron universalmente la prueba PCR en el cribado (esta prueba sola o simultáneamente con serología), con un total de 14.379 gestantes cribadas y 307 positivas obtuvimos una incidencia acumulada para este periodo y en esta población del 2,14% (IC 95%: 1,91-2,38).

En la **tabla 3** se recogen los resultados obtenidos por semanas (del 15 al 30 de abril, inclusive) y quincenas (del 1 al 31 de mayo) para cada uno de los 76 hospitales que realizaron

cribado. Aún condicionada por el tipo de cribado llevado a cabo y el número de gestantes cribadas por cada centro, se observó una disminución significativa de la proporción de gestantes positivas a lo largo de este periodo (test de Mantel de tendencia temporal y regresión lineal; $p < 0,001$), con una media del 6,46% registrada en la primera semana de abril (y un total de 16 hospitales participantes) hasta una media del 0,93% registrada en la última quincena de mayo (**tabla 2**).

Cuando el análisis anterior se limitaba a los hospitales que emplearon la prueba PCR de manera universal en el cribado, esta tendencia a la baja se corroboró (test de Mantel de tendencia temporal y regresión lineal; $p < 0,001$), con la siguiente secuencia de proporciones medias de gestantes positivas registrada desde la primera semana de abril hasta la última quincena de mayo: 6,89%, 6,25%, 4,28%, 2,62%, 1,37% y 0,91%.

En las **figuras 1 y 2** se recoge la comparación de la incidencia observada en gestantes asintomáticas cribadas con la prueba PCR (tantos por cien) y la incidencia acumulada registrada en la población general (tantos por cada 1.000 habitantes, cifras extraídas de la web del Instituto Nacional de Estadística: <https://cnecovid.isciii.es/covid19/#documentación-y-datos>) por mes y provincia, prescindiendo de las semanas de marzo ya que entonces el número de hospitales participantes era muy limitado. Aunque la asociación entre ambos parámetros no resulte obvia (**figuras 1 y 2**), el análisis mediante regresión lineal determinó que existía proporcionalidad entre la incidencia observada en gestantes asintomáticas y aquella observada en la población general ($p = 0,009$), con un aumento aproximado de dos puntos porcentuales de la primera por cada unidad por mil de aumento en la segunda.

Tabla 3
Evolución semanal del cribado COVID-19 en gestantes asintomáticas
(número de cribadas y porcentaje de positivas).

Hospitales	15-22 marzo		23-29 marzo		30 marzo-5 abril		6-12 abril		13-19 abril		20-30 abril		1-15 mayo		16-31 mayo	
	Cri-ba-das	% pos	Cri-ba-das	%	Cri-ba-das	%	Cri-ba-das	%	Cri-ba-das	%	Cri-ba-das	%	Cri-ba-das	%	Cri-ba-das	%
TOTAL	4	25,0%	172	8,14%	356	6,46%	897	6,69%	1.195	4,35%	3.033	2,41%	4.947	1,25%	5.704	0,93%
Hospital Puerta de Hierro Majadahonda	-	-	-	-	-	-	143	11,19	45	2,22	56	3,57	105	4,76	145	1,38
HCU Valladolid	-	-	-	-	-	-	22	0,00	29	0,00	34	5,88	47	2,13	39	0,00
Hospital Universitario Getafe	-	-	-	-	16	18,75	21	0,00	42	4,76	41	7,32	19	0,00	74	2,70
Hospital Universitario Araba	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	43	2,33	90	0,00	98	1,02
Hospital Viamed / Chacón	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	146	1,37	108	0,00	203	0,00
Hospital de Poniente	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,00	10	0,00	120	0,83	99	1,01
Hospital Costa del Sol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	75	4,00	69	2,90	74	0,00
CH San Millán - San Pedro	-	-	-	-	49	16,33	29	31,03	20	0,00	52	3,85	82	0,00	59	1,69
Hospital Universitario Severo Ochoa Leganés	-	-	-	-	-	-	17	17,65	19	15,79	27	7,41	41	17,07	45	0,00
Hospital QuirónSalud Clideba	-	-	-	-	-	-	-	-	6	16,67	9	11,11	21	0,00	16	0,00
Hospital Universitario Río Hortega	-	-	-	-	-	-	8	0,00	28	7,14	94	1,06	95	0,00	82	0,00
Hospital Virgen Concha Zamora	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	34	0,00	23	0,00	30	3,33

Tabla 3 (continuación)
Evolución semanal del cribado COVID-19 en gestantes asintomáticas
(número de cribadas y porcentaje de positivas).

Hospitales	15-22 marzo		23-29 marzo		30 marzo-5 abril		6-12 abril		13-19 abril		20-30 abril		1-15 mayo		16-31 mayo	
	Criba-das	% pos	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%
Hospital Jerez de la Frontera	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11	9,09	92	0,00	81	0,00
CH Santiago de Compostela	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18	0,00	37	0,00	35	0,00
Hospital de Valme	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	65	0,00	99	0,00	103	0,00
Hospital 12 de Octubre	-	-	-	-	11	18,18	55	1,82	59	0,00	120	0,83	175	0,00	172	0,58
Hospital de Torrejón	-	-	-	-	11	0,00	23	0,00	26	0,00	47	0,00	84	3,57	78	2,56
Hospital Los Arcos del Mar Menor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30	0,00	30	0,00
HGU Ciudad Real	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0,00	43	6,98	64	0,00
Hospital Universitario A Coruña	-	-	-	-	-	-	37	2,70	38	2,63	80	2,50	103	0,00	111	0,00
Hospital Rafael Méndez	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	0,00	61	1,64	67	0,00
Hospital Universitario Fuenlabrada	-	-	-	-	-	-	37	2,00	26	7,69	41	2,44	78	1,28	79	1,27
HG La Mancha Centro	-	-	-	-	-	-	1	0,00	12	16,67	28	10,71	21	0,00	44	2,27
Complejo Asistencial de León	-	-	-	-	-	-	15	0,00	28	0,00	67	0,00	61	0,00	62	3,23
CHU Ferrol	-	-	22	18,18	20	0,00	13	0,00	14	7,14	24	0,00	28	0,00	33	0,00

Tabla 3 (continuación)
Evolución semanal del cribado COVID-19 en gestantes asintomáticas
(número de cribadas y porcentaje de positivas).

Hospitales	15-22 marzo		23-29 marzo		30 marzo-5 abril		6-12 abril		13-19 abril		20-30 abril		1-15 mayo		16-31 mayo	
	Criba-das	% pos	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%
Hospital Álvaro Cunqueiro	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	34	0,00	52	0,00
Hospital Universitario Reina Sofía	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	106	0,00	103	1,94
Hospital Universitario Virgen de las Nieves	-	-	-	-	-	-	-	-	18	5,56	83	0,00	113	0,00	108	1,85
Hospital Universitario Puerta del Mar	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0,00	14	0,00	57	0,00	65	0,00
Hospital Universitario Santa Lucía	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	0,00	38	0,00	98	0,00
Hospital Universitario Torrecárdenas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	90	0,00	105	0,00	109	0,00
Hospital Juan Ramón Jiménez	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	118	0,00	162	0,00
Hospital Virgen del Rocío	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	44	0,00	239	0,00
Hospital del Mar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11	9,09	49	4,08
Hospital Son Espases	1	0,00	4	50,00	4	0,00	19	0,00	39	5,13	42	4,76	62	0,00	47	0,00
Hospital U Virgen Macarena	-	-	-	-	-	-	-	-	77	0,00	76	1,32	108	0,00	91	0,00
HCU San Cecilio	-	-	-	-	-	-	-	-	35	0,00	75	0,00	85	0,00	124	0,00
Hospital San Pedro de Alcántara	-	-	-	-	-	-	-	-	23	0,00	32	3,13	37	2,70	51	3,92

Tabla 3 (continuación)
Evolución semanal del cribado COVID-19 en gestantes asintomáticas
(número de cribadas y porcentaje de positivas).

Hospitales	15-22 marzo		23-29 marzo		30 marzo-5 abril		6-12 abril		13-19 abril		20-30 abril		1-15 mayo		16-31 mayo	
	Criba-das	% pos	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%
Hospital da Barbanza	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	0,00	10	0,00
AGSE Hospital Axarquía	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00	43	2,33
HUCA	-	-	-	-	47	0,00	46	2,17	38	0,00	73	0,00	83	0,00	88	0,00
Hospital Santa Ana. Motril	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	28	0,00	48	0,00	43	0,00
Hospital Santa Creu i Sant Pau	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,00	14	7,14	41	4,88	61	0,00
Hospital Universitario de Bilbao	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	90	2,22	101	2,97
Hospital QuirónSalud Marbella	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,00	20	0,00	18	0,00	18	0,00
HM Hospitales	-	-	-	-	-	-	48	10,42	102	0,00	158	1,90	249	0,80	231	0,00
Hospital U Dexeus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	112	2,68	119	5,88	167	2,40
Hospital Universitario de Ceuta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	23	0,00	32	0,00	28	3,57
Hospital Parc Taulí	-	-	-	-	17	11,76	41	2,44	30	0,00	61	0,00	91	0,00	111	0,00
Hospital Infanta Margarita de Cabra	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	29	0,00	43	0,00
Hospital Universitario Cabueñes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	77	0,00	65	0,00

Tabla 3 (continuación)
Evolución semanal del cribado COVID-19 en gestantes asintomáticas
(número de cribadas y porcentaje de positivas).

Hospitales	15-22 marzo		23-29 marzo		30 marzo-5 abril		6-12 abril		13-19 abril		20-30 abril		1-15 mayo		16-31 mayo	
	Criba-das	% pos	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%
Hospital Universitario Arnau de Vilanova	-	-	-	-	-	-	19	5,26	19	5,26	47	2,13	50	2,00	54	3,70
Hospital Infanta Sofía	-	-	-	-	1	0,00	25	4,00	33	3,03	54	0,00	63	0,00	53	1,89
Hospital del Tajo	-	-	-	-	-	-	-	-	13	7,69	30	3,33	30	0,00	29	0,00
Hospital La Línea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	38	0,00	27	0,00
CHU Salamanca	-	-	28	3,57	38	5,26	35	5,71	27	7,41	43	2,33	74	2,70	69	5,80
Hospital QuirónSalud Madrid	-	-	-	-	-	-	-	-	12	16,67	56	16,07	66	4,55	72	1,39
Hospital Clínico San Carlos	-	-	-	-	-	-	-	-	35	42,86	46	4,35	57	3,51	55	1,82
Hospital Alto Guadalquivir	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	0,00	14	0,00
Hospital Sant Joan de Reus	1	0,00	2	0,00	2	0,00	19	31,58	23	0,00	41	0,00	65	1,54	69	0,00
Hospital General L'Hospitalet	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	0,00	46	2,17
Hospital Universitario La Fe	1	0,00	95	5,26	98	2,04	92	2,17	93	0,00	162	0,00	193	0,52	236	0,00
Hospital Universitario Burgos	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,00	35	5,71	68	0,00	59	1,69
Hospital Santa Caterina	1	100,00	21	9,52	21	14,29	20	35,00	17	11,76	31	16,13	52	3,85	57	5,26

Tabla 3 (continuación)
Evolución semanal del cribado COVID-19 en gestantes asintomáticas
(número de cribadas y porcentaje de positivas).

Hospitales	15-22 marzo		23-29 marzo		30 marzo-5 abril		6-12 abril		13-19 abril		20-30 abril		1-15 mayo		16-31 mayo	
	Criba-das	% pos	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%	Criba-das	%
Hospital Universitario Girona Josep Trueta	-	-	-	-	-	-	-	-	25	24,00	42	9,52	53	3,77	44	4,55
Hospital Regional de Málaga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	0,00	86	0,00
Hospital Comarcal de Inca	-	-	-	-	4	0,00	7	0,00	2	50,00	5	0,00	35	0,00	42	0,00
Hospital Universitario Germans Trias	-	-	-	-	16	6,25	31	0,00	31	0,00	78	3,85	103	1,94		
Hospital Virgen de la Luz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22	4,55	29	3,45	33	3,03
Hospital QuirónSalud Málaga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	42	0,00	53	0,00	16	0,00
Hospital Minas de Riotinto	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11	0,00	19	0,00	13	0,00
Hospital Universitario Son Llàtzer	-	-	-	-	1	0,00	1	0,00	3	0,00	38	0,00	73	1,37	72	0,00
Hospital Universitario Joan XXIII	-	-	-	-	-	-	-	-	9	0,00	39	5,13	43	2,33	53	0,00
Hospital Universitario La Paz	-	-	-	-	-	-	73	2,74	90	3,33	164	2,44	190	1,58	221	1,81
Hospital de Montilla	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26	0,00	23	0,00
Hospital QuirónSalud Córdoba	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	0,00	31	0,00

Figura 1
Comparación de la proporción de gestantes asintomáticas PCR+ (barras) frente a la incidencia acumulada (PCR+) en la población general (líneas) en abril de 2020.

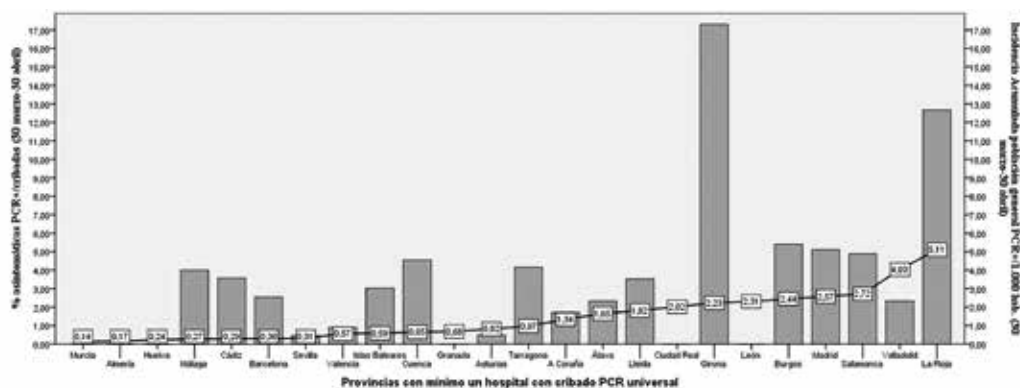
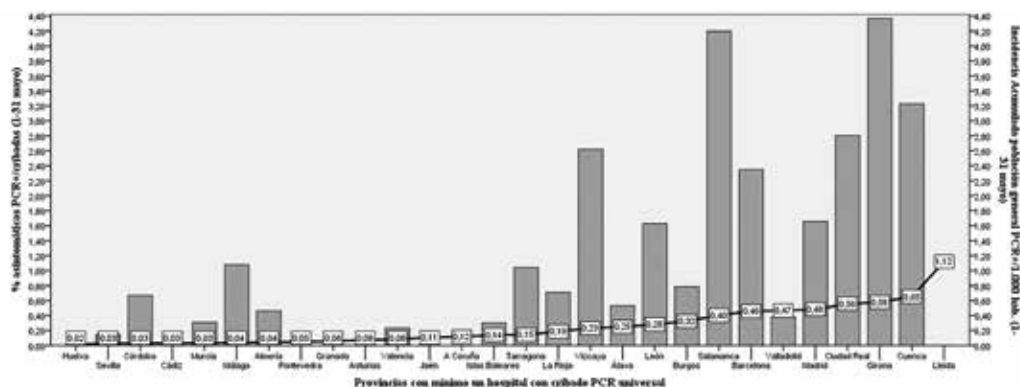


Figura 2
Comparación de la proporción de gestantes asintomáticas PCR+ (barras) frente a la incidencia acumulada (PCR+) en la población general (líneas) en mayo de 2020.



Por otro lado, tomando en cuenta los 131 casos sintomáticos en gestantes registrados durante este periodo, éstos representaron menos del 30% del total de casos de Covid-19 en gestantes, considerando como caso toda gestante positiva, fuera sintomática o asintomática (131+338 si consideramos todos los tipos de cribado, o 131+307 si restringimos a PCR universal). Por lo tanto, mediante el cribado identificamos a más del 70% de los casos en esta población.

DISCUSIÓN

La estrategia de cribado poblacional es un planteamiento llevado a cabo no solamente en nuestro país, sino también en otros lugares del mundo. Buckley et al recogen el resultado del cribado de gestantes en el Hospital Mount Sinai (Nueva York, Estados Unidos) desde el 4 al 15 de abril de 2020, testando a 307 pacientes asintomáticas, de las que un 16,29% (n=50) resulta positiva para SARS CoV-2⁽⁵⁾.

Por otro lado, los datos publicados por Vintzileos et al de cribado en población gestante de otros hospitales de Nueva York, mediante PCR en exudado nasofaríngeo en un total de 161 embarazadas, desde el 30 de marzo hasta el 12 de abril, reflejan una incidencia acumulada del 19,9% de infección por SARS-CoV-2 en esta población, siendo el 34 % de estas pacientes sintomáticas y el 21 % asintomáticas⁽⁶⁾.

Sin embargo, Gagliardi et al recogen en su publicación los datos del cribado llevado a cabo, empleando la misma técnica que en el artículo anterior, en seis hospitales del norte de la Toscana y Liguria (Italia), ambas áreas consideradas de medio riesgo comparadas con la zona norte de Italia, del 26 de marzo al 19 de abril. De 533 mujeres con cribado previo al parto, únicamente tres son positivas (0,56%), una de ellas presenta anosmia y otras dos son asintomáticas, lo cual supone el 0,37%⁽⁷⁾.

En nuestro estudio, la proporción total de gestantes asintomáticas positivas a coronavirus es ligeramente superior al 2%, independientemente de que los resultados correspondan a los obtenidos por análisis PCR (un total de 14.379 cribados) o que éstos engloben otras pruebas diagnósticas como la serología. Estos resultados corresponden al mayor registro llevado a cabo en gestantes asintomáticas a nivel nacional y publicado hasta la fecha, con la participación de por lo menos un hospital por cada una de las 32 provincias en estudio.

Por otro lado, queda evidenciada la importancia del cribado en gestantes, ya que el 70% de los casos de coronavirus identificados en esta población en los hospitales participantes corresponde a gestantes asintomáticas. Además, otra de las fortalezas del cribado es que permite filiar a aquellas mujeres positivas para el coronavirus y establecer en ellas un seguimiento clínico en profundidad, para poder determinar su evolución clínica en el embarazo y parto, el abordaje realizado, los resultados perinatales, la transmisión vertical mediante estudios al recién nacido, la evolución del puerperio y la necesidad de establecer cuidados médicos o de enfermería específicos a esta situación.

Entre las limitaciones de nuestro estudio está la ausencia de representatividad de todo el territorio nacional (con la ausencia de comunidades autónomas como Cantabria, Aragón, Comunidad Foral de Navarra y la ciudad autónoma de Melilla) y el hecho de que la recogida de datos haya sido dispar y limitada durante las primeras semanas del estudio.

Queda por determinar si el cribado debe persistir una vez que el pico de la pandemia ha pasado y cuáles serán los mejores métodos para hacerlo. Nos gustaría que otras instituciones que realizan cribado en zonas donde no llega éste se unieran a este proyecto por el bien de la mejor información epidemiológica en nuestro país.

A modo de conclusión, los datos observados nos permiten ver una tendencia a la baja desde el comienzo del registro hasta el 31 de mayo de 2020 en la incidencia de contagios de SARS CoV-2 en pacientes asintomáticas.

A partir de este proyecto dispondremos de datos epidemiológicos propios para poder compararlos y relacionarlos con los datos poblacionales y de evolución de la pandemia en cada provincia y comunidad autónoma.

Esta base de datos de cribado de gestantes asintomáticas tendrá utilidad como referencia para establecer estudios poblacionales, de evolución y de comportamiento de esta enfermedad, así como de su impacto en la salud de las madres y neonatos.

El Proyecto Nacional de Registro de Gestantes de COVID-19 nos permite aumentar la capacidad de análisis y recopilación de datos obstétricos y epidemiológicos de ámbito nacional, así como facilitar mediante el trabajo en red, el trasvase de conocimientos, la comunicación y el apoyo mutuo entre los hospitales españoles que forman parte de él.

AGRADECIMIENTOS

A María Luisa de la Cruz Conty, epidemióloga del proyecto COV20/00020 por su inestimable labor en la revisión de los resultados. A los Investigadores de los 100 hospitales que forman parte de este proyecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen Y, Liu Q, Guo D. Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25681.
2. Martínez-Perez O, Vouga M, Cruz Melguizo S et al. Association Between Mode of Delivery Among Pregnant Women With COVID-19 and Maternal and Neonatal Outcomes in Spain *JAMA.* Published online June 8, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.10125.
3. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K et al. Neonatal Early-Onset Infection with SARS-CoV-2 in 33 Newborns Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China.
4. INE. https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177007&menu=ultiDatos&idp=1254735573002.
5. Buckley A, Blanco A, Stone J. Universal testing of patients and their support persons for COVID-19 when presenting for admission to Labor and Delivery within the Mount Sinai Health System, *American Journal of Obstetric & Gynecology MFM* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.amogmf.2020.100147>.
6. Vintzileos WS, Muscat J, Hoffmann E, Vo D, John NS, Vertichio R, Vintzileos AM. Screening all pregnant women admitted to Labor and Delivery for the virus responsible for COVID-19, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.024>.
7. Gagliardi L, Danieli R, Suriano G, Vaccaro A, Tripodi G, Rusconi F, Ramenghi LA, Universal SARS-CoV-2 testing of pregnant women admitted for delivery in two Italian regions., *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.017>.

Anexo I
Centros adscritos al registro nacional de Covid-19 en embarazadas por CCAA.
En negrita, aquellos que realizan cribado.

CCAA	PROVINCIA	CÓDIGO	HOSPITAL	CONTACTO
ANDALUCÍA	ALMERÍA	8	Hospital de Poniente	Marta Ruth Meca Casbas
		39	Hospital Universitario Torrecárdenas	Ana María Fernández Alonso
		50	Hospital La Inmaculada	Longinos Aceituno Velasco
	CÁDIZ	16	Hospital Jerez de la Frontera	Susana Soldevilla Pérez
		37	Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz	José Román Broullón Molanes
		75	Hospital La Línea	Manuel Domínguez González
		101	Hospital Punta Europa	Alegoría Moreno Gómez
	CÓRDOBA	33	Hospital San Juan de Dios	Jorge Duro Gómez
		35	Hospital Universitario Reina Sofía	María Joaquina Gimeno Gimeno
		66	Hospital Infanta Margarita de Cabra	Carmen Baena Luque
		70	Hospital de Montilla y Quirónsalud Córdoba	Tania Manrique Gómez
	GRANADA	36	Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS) Granada	Alberto Puertas Prieto
		46	Hospital Universitario San Cecilio. Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS) Granada	África Caño Aguilar
		54	Hospital Santa Ana. Motril	Encarnación Carmona Sánchez
	HUELVA	41	Hospital Juan Ramón Jiménez	María Reyes Granell Escobar
		96	Hospital de Minas de Riotinto	Elena Pascual Salvador
	JAÉN	48	Complejo Hospitalario Jaén	Rosario Redondo Aguilar
		73	Hospital San Juan de la Cruz	Isabel Cabello de Alba Fernández
		79	Hospital Alto Guadalquivir	Víctor Muñoz Carmona

Anexo I (continuación)
Centros adscritos al registro nacional de Covid-19 en embarazadas por CCAA.
En negrita, aquellos que realizan cribado.

CCAA	PROVINCIA	CÓDIGO	HOSPITAL	CONTACTO
ANDALUCÍA	MÁLAGA	9	Hospital Costa del Sol	María Caridad Ortiz Herrera
		51	AGSE Hospital Axarquía	M. Belén Garrido Luque
		53	Hospital Universitario Virgen de la Victoria	Marta Camacho Caro
		58	Hospital Quirónsalud Marbella	Francisco Jesús González Carvajal
		72	Hospital Serranía de Ronda	Isabel Mena Piedra
		91	Hospital Regional de Málaga	María Suárez Arana
		95	Hospital Quirónsalud Málaga	Marta García Sánchez
	SEVILLA	7	Hospital Viamed, Grupo Chacón	José Antonio Sainz Bueno
		18	Hospital de Valme	Rosa Ostos Serna
		42	Hospital Virgen del Rocío	Lucas Cerrillos González
		45	Hospital Universitario Virgen Macarena	María del Pilar Guadix Martín
ASTURIAS	ASTURIAS	52	HUCA	Jose Adánez García
		67	Hospital Universitario San Agustín	Eva María Oviedo Pérez
		68	Hospital Universitario de Cabueñes	Óscar Vaquerizo Ruiz
CASTILLA-LA MANCHA	CIUDAD REAL	24	Hospital General Universitario de Ciudad Real	Antonio Sánchez Muñoz
		28	Hospital General La Mancha Centro	Mercedes Ramírez Gómez
		40	Hospital Universitario de Puerto Real	Carmen González Macías
	CUENCA	94	Hospital Virgen de la Luz	María José Núñez Valera
CASTILLA Y LEÓN	BURGOS	87	Hospital de Burgos	Rubén Alonso Saiz
	LEON	30	Complejo Asistencial de León	Camino Fernández Fernández
	SALAMANCA	76	Complejo Asistencial Universitario de Salamanca	Ana Villalba Yarza

Anexo I (continuación)
Centros adscritos al registro nacional de Covid-19 en embarazadas por CCAA.
En negrita, aquellos que realizan cribado.

CCAA	PROVINCIA	CÓDIGO	HOSPITAL	CONTACTO
CASTILLA Y LEÓN	VALLADOLID	2	Hospital Clínico Universitario de Valladolid	Cristina Álvarez Colomo
		14	Hospital Universitario Río Hortega	Rut Bernardo Vega
	ZAMORA	15	Hospital Virgen de la Concha de Zamora	Mónica Catalina Coello
CATALUÑA	BARCELONA	43	Hospital del Mar	Elena Ferriols Pérez
		55	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	María Carmen Medina Mallén
		60	Hospital Universitario Dexeus	Pilar Prats Rodríguez
		65	Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell	Cristina Lesmes Heredia
		85	Hospital General de L'Hospitalet	Susana Fernández García
		93	Hospital Universitari Germans Trias	Laia Pratcorona Alicart
		56	FHSJD de Martorell	Ana C. Filloy Lavía
	GIRONA	89	Hospital Santa Caterina	Joan Meléndez Rusiñol
		90	Hospital Universitario de Girona Josep Trueta	Águeda Rodríguez Vicente
	LLEIDA	69	Hospital Universitari Arnau de Vilanova	Montse Macià Badia
	TARRAGONA	84	Hospital Sant Joan de Reus	Begoña Muñoz Abellana
		98	Hospital Universitario de Joan XXIII de Tarragona	Mónica López
CEUTA	CEUTA	62	Hospital Universitario de Ceuta	José Ruiz Aragón
COMUNIDAD VALENCIANA	ALICANTE	88	Hospital de Torrevieja.	Eduardo Cazorla Amorós
		100	Hospital de Vinalopo	María Isabel Conca Rodero
	VALENCIA	82	Hospital Dr Peset Valencia	Cristina Ruiz Aguilar
		86	Hospital Universitario La Fe	Alfredo Perales Marín

Anexo I (continuación)
Centros adscritos al registro nacional de Covid-19 en embarazadas por CCAA.
En negrita, aquellos que realizan cribado.

CCAA	PROVINCIA	CÓDIGO	HOSPITAL	CONTACTO
EXTREMA-DURA	BADAJOS	13	Hospital Quironsalud Clideba	Ana Carrascal Cumplido
	CACERES	47	Hospital San Pedro de Alcántara	Juan Carlos Wizner de Alva
GALICIA	A CORUÑA	17	Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela	María Begoña Dueñas Carazo
		25	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña	Esther María Canedo Carballeira
		31	Hospital Universitario de Ferrol	Raquel González Seoane
		49	Hospital da Barbanza	Mª Carmen Parada Millán
	LUGO	23	Hospital Lucus Augusti	Rebeca Álvarez Fernández
	OURENSE	12	Complejo Hospitalario Universitario de Ourense	Esther Álvarez Silveas
	PONTEVEDRA	29	Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra	María Isabel Pardo Pumar
		34	Hospital Álvaro Cunqueiro	Laura González Rodríguez
ISLAS BALEARES	ISLAS BALEARES	92	Hospital Comarcal de Inca	Onofre Alomar Mateu
		97	Hospital Universitario Son Llàtzer de Palma de Mallorca	Albert Tubau Navarra
		44	Hospital Son Espases	Eva Morán Antolín
LA RIOJA	LOGROÑO	10	Complejo Hospitalario San Millán - San Pedro de la Rioja	María Victoria Rodríguez Gallego
MADRID	MADRID	1	Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda	Oscar Martínez Pérez
		4	Hospital Universitario de Getafe	Pablo Guillermo Del Barrio Fernández
		11	Hospital Universitario Severo Ochoa Leganés	Carmen María Orizales Lago
		19	Hospital 12 de Octubre	Laura Forcén Acebal
		20	Hospital de Torrejón	Silvia Mateos López
		22	Hospital Universitario Infanta Leonor	María Zafra Bailera
		27	Hospital Universitario de Fuenlabrada	María Teulón González

Anexo I (continuación)
Centros adscritos al registro nacional de Covid-19 en embarazadas por CCAA.
En negrita, aquellos que realizan cribado.

CCAA	PROVINCIA	CÓDIGO	HOSPITAL	CONTACTO
MADRID	MADRID	32	Hospital General Universitario Gregorio Marañón	Mar Muñoz-Chápuli Gutiérrez
		59	HM Hospitales	Pilar Monteliu González
		71	Hospital Infanta Sofía	María del Carmen Barbancho López
		74	Hospital del Tajo	Alejandra María Cano García
		77	Hospital Quirónsalud Madrid	Olga Nieto Velasco
		78	Hospital Clínico San Carlos	Noelia Pérez Pérez
		99	Hospital La Paz	Alejandra Abascal Saiz
MURCIA	MURCIA	3	Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca	Lucia Díaz Meca
		21	Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor	Eva María Muelas Párraga
		26	Hospital Rafael Méndez	Magdalena Molina Oller
		38	Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena	Rocío López Pérez
		61	Hospital Virgen del Castillo	Nieves Quesada Fernández
		63	Hospital Quirónsalud Murcia	Pilar Jiménez Fernández
		64	Hospital Comarcal del Noroeste	Porfirio Vivaracho Terror
NAVARRA	NAVARRA	81	Clínica Universitaria de Navarra	Carlos Larrañaga Azcárate
PAÍS VASCO	ALAVA	5	Hospital Universitario Araba	Irene Gastaca Abásolo
	BILBAO	57	Hospital Universitario de Bilbao	Mercedes Fraca Padilla
	GIPUZKOA	6	Hospital de Donostia	José Navarrina Martínez
		80	Hospital Mendaro	Iratxe Ocerin Bengoa
		83	Hospital Goierri - Alto Urola	Carmen Álvarez Leal

Anexo II
Tabla Excel de recogida de datos por centro.

CÓDIGO CENTRO				
HOSPITAL				
Momento del cribado	Sí/No	Fecha de inicio cribado	Tipo de cribado	
Cesáreas programadas				
Inducciones programadas				
Versiones externas				
SG 40-término/ambulatorias				
Al ingreso parto a término				
Al ingreso Patología/ Condición obstétrica (cualquier EG)				
Otras circunstancias				
Positivas/negativas	Positivas	Negativas	Total cribadas	Porcentaje
15- 22 de marzo				
23-29 de marzo				
30 de marzo- 5 de abril				
6-12 de abril				
13-19 abril				
20-30 abril				

Revista Española de Salud Pública



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD