

COLABORACIÓN ESPECIALRecibido: 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 fenilcetonuria (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 (DELFLIA). 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 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 homocitineria 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 I,

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 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 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, Empananza JI. Repercusión sobre la función tiroidea del recién nacido a término de la aplicación povidona yodada en el muñón umbilical. (1985). *Anales de Pediatría* 23 (8), 562-568.
9. Arena J, Empananza JI, San Millán MJ, Garrido A, Eguileor I. Sobrecarga yodada al recién nacido por utilizar PVP- yodada 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 N° 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;113:1573–81.
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. Inher Metab Dis* (2011) 34 (Suppl 2):S17-S 48.
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. SESCO 2012/11. Available at: <http://goo.gl/brlQvn>
34. Castilla I, Vallejo-Torres L, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Dulin-Íñiguez E, Espada M *et al*. Cost-effectiveness of newborn screening for propionic and methylmalonic acidemias. HTA Report for Spanish Ministry of Health, SESCO 2013. Available at: <http://goo.gl/brlQvn>
35. Vallejo-Torres L, Castilla I, Dulin-Íñiguez 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: SESCO 2013. Disponible en: <http://goo.gl/brlQvn>
36. Dulin E, Espada M, García Silva MT. Acidemia 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