

COLABORACIÓN ESPECIALRecibido: 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 Dulin 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 Dulin Iñiguez
Ministerio de Sanidad
Paseo del Prado, 18-20
28014 Madrid, España
elenadulin@gmail.com

Cita sugerida: Dulin 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 manifiesten 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 auditorías 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. Rebollido; 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. Pàmols 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.