



TRIGÉSIMO ANIVERSARIO DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE LA CAPV



ÍNDICE

Estructura del Programa de Cribado Neonatal de la CAPV

-Cribado Neonatal en la CAPV. 30 años de historia. El camino por andar. <i>Justino Rodríguez Alarcón</i>	5
-Los retos del laboratorio. Tres décadas de cribado neonatal en la CAPV. <i>Mercedes Espada</i>	15
-Situación del Cribado Neonatal en España. <i>Vicenta Lizarbe</i>	25

Seguimiento y evaluación de los casos detectados en el programa

-MCAD. <i>José Arena</i>	44
-Hipotiroidismo. <i>Concepción Fernández</i>	46
-Hiperfenilalaninemia. <i>Javier de las Heras Montero</i>	58
-Fibrosis Quística. <i>Carlos Vázquez</i>	63
-Anemia de Células Falciformes. <i>Aurora Navajas</i>	76

Perspectivas de futuro

-“Más” no es igual que “mejor”. Desafíos científicos, éticos y sociales que habrá que afrontar en el Cribado Neonatal en la era de la medicina genómica. <i>Teresa Pámpols</i>	82
- Derechos fundamentales y garantías que protege la Ley de Investigación Biomédica en relación con el Cribado Neonatal. <i>Aitziber Emaldi</i>	100
-Proyecto de Registro de Enfermedades Raras. <i>Isabel Izarzugaza</i>	121

INTRODUCCIÓN

Desde aquél febrero de 1982 en que se puso en marcha el entonces llamado Programa de Detección Precoz de Enfermedades Endocrino Metabólicas, han pasado ya treinta años y... muchas cosas. El módulo inicial, probado en el Plan Piloto previo, (con un "área base" en la que se centraban: registro, citas, envío y recepción de resultados, referencia a las unidades para seguimiento y tratamiento de los detectados y contacto directo con las familias), se amplió. Resultaron cuatro Áreas Base que "drenaban" a una única Unidad Central con la Secretaría Central y el Laboratorio Normativo. Todos los lugares en los que se producían partos, públicos o privados, quedaban expresamente incluidos en el mencionado modelo. No ha variado en esencia hasta hoy, si bien es cierto que con los debidos ajustes. Lo que sí ha cambiado es el contenido del cribado neonatal que entonces se limitaba a la detección de la fenilcetonuria (mediante el Test de Guthrie) y del hipotiroidismo (con la tasa de TSH por RIA). Hoy en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) se oferta a todo recién nacido la detección de Fenilcetonuria, Hipotiroidismo, MCAD, Fibrosis Quística y Enfermedad Falciforme y todo el proceso se regula a partir del actual Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas. También se viene realizando desde 2002 la detección de la hipoacusia, pero de momento por otro itinerario (pendiente de detalles para su incorporación al modelo común). Ahora nos enfrentamos con la inevitable y necesaria ampliación del cribado neonatal: en marzo de este año 2012 se ha propuesto en el Consejo Asesor valorar la inclusión de otras patologías a cribar mediante la técnica de MS/MS (LCHADD, Enfermedad de la orina en jarabe de arce (MSUD), Homocistinuria (sin respuesta a piridoxina), Aciduria Glutárica Tipo I (GA1) y Acidemia Isovalérica (IVA).

En las dos conmemoraciones previas (Décimo y Vigésimo aniversarios) tras repasar el camino recorrido y comentar sus problemas, hicimos un esfuerzo crítico, evaluamos otros programas (Reino Unido, Irlanda, Francia) y analizamos aspectos éticos relevantes. De ello obtuvimos importantes rendimientos que nos animaron a seguir con rigor y entusiasmo en el complejo camino por el que nos movemos. En este treinta aniversario la propuesta es semejante pero la comparecencia internacional ha quedado en un segundo plano: la información hoy día circula tan rápidamente que casi se sigue en tiempo

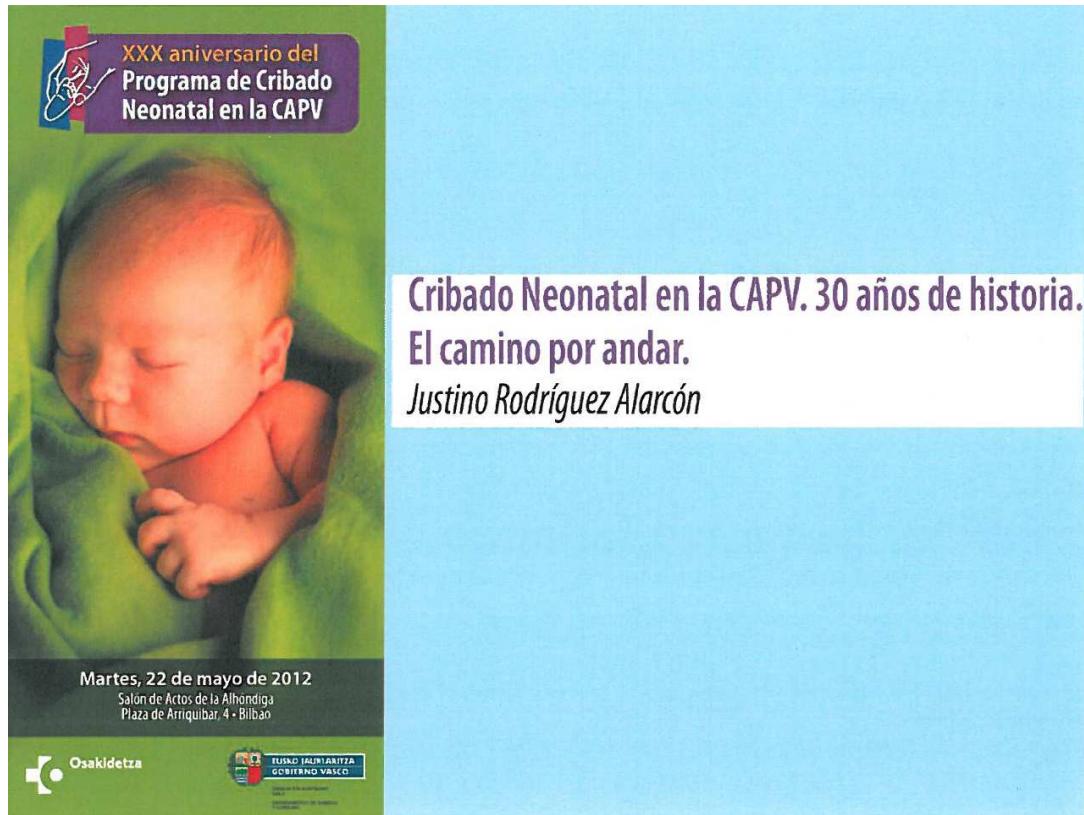
real lo que en cada país se hace y es fácil y obligado mantenerse al tanto de ello.

Sin embargo este decenio ha tenido su mayor protagonismo en los retos del laboratorio: tandem masas y genómica. Su impacto es tan grande que las perspectivas de futuro pasan necesariamente por garantizar aspectos contemplados siempre pero que hasta hace poco no parecían tan acuciantes: legales, éticos, sociales, científicos y económicos, a los que se da especial importancia en esta Jornada. Se sigue necesitando la disposición constante para reconsiderar los paradigmas previos.

Nuestro objetivo en esta Reunión vuelve a ser mirar lo realizado no sólo por la satisfacción de camino recorrido sino especialmente para seguir fundamentando el modelo futuro, en construcción continua. Creo y deseo que dicho objetivo será alcanzado con holgura a la vista de los relevantes ponentes que configuran el Programa. Como decíamos ya hace diez años, *“con estos ingredientes y la debida asesoría de los expertos, tanto invitados como de nuestro propio grupo, trazaremos las líneas de futuro que nos permitan dentro de unos años volver a mirar hacia atrás con la sensación que hoy tenemos de haber cumplido la labor encomendada”*.

También quiero cerrar esta Introducción de la misma manera en que lo hice en el Vigésimo Aniversario: agradeciendo el honor que se me ha hecho al encargarme escribirla. Y sigo teniendo como entonces el mismo deseo en relación con este Programa de Cribado Neonatal de la CAPV: *“que el paso del tiempo, que indefectiblemente impregna de fugacidad a modos y personas, no haga sino enriquecer y mejorar nuestro modelo en bien de la salud de la comunidad”*.

Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mayo 2012



MAYO 2012

CRIBADO NEONATAL EN LA CAPV. 30 AÑOS DE HISTORIA. EL CAMINO POR ANDAR.

Justino Rodríguez Alarcón

*Coordinador del Área Base Cruces. Hospital de Cruces.
Miembro del Consejo Asesor de Cribado Neonatal de la CAPV*

Por tercera vez nos reunimos con el mismo motivo: hacer balance y celebrar el desarrollo del Programa de Cribado Neonatal. Las tres ocasiones han sido con la misma cadencia: 10 años de intervalo. Estamos por tanto en el treinta aniversario. De las dos anteriores quedó constancia escrita.

TREINTA AÑOS DE HISTORIA



Como ya referimos entonces, en febrero de 1982 se cerraba el Plan Piloto para Detección de Metabolopatías en la Comunidad Autónoma del País Vasco y comenzaba sin intervalo libre el Programa de Detección Precoz de Enfermedades Endocrino-Metabólicas. Hoy se denomina Programa de Cribado Neonatal de la CAPV. El Programa ha sido siempre destacable por la minuciosidad de su diseño inicial que no sólo abarcaba su infraestructura propiamente dicha (laboratorio, secretaría y registro central, "áreas base" o unidades de extracción y registro periféricas) sino que también atendía muy especialmente a la relación con los profesionales sanitarios y con la población en relación con las patologías cribadas. El concienzudo seguimiento de todo el proceso mediante un grupo permanente de discusión y trabajo (denominado entonces Comisión Científica), manteniendo siempre la inquietud por la corrección y la escrupulosa puesta al día en todos los aspectos del Programa ha permitido ir caminando de manera acorde con la evolución científica y técnica. Y ello asumido por profesionales de la propia red sanitaria pública, con un empleo de recursos perfectamente incorporado al conjunto de la actividad asistencial. El decidido interés mostrado por la administración sanitaria de la Comunidad Autónoma en sus distintas etapas en relación con el Programa ha sido clave para su desarrollo y mantenimiento.

Ahora, treinta años después, el esquema es idéntico, con las obvias mejoras estructurales y técnicas. En síntesis y para no repetir más lo ya dicho entonces, las etapas sucesivas han sido recorridas desarrollando la misma estructura inicial, como se puede ver en el siguiente esquema actual de dicha estructura. Tan sólo han ido cambiando, inevitablemente, algunas de las personas, constatando que el modelo no es "persona-dependiente".



La realidad es que en estos últimos diez años se han producido importantes cambios tanto en los contenidos del Programa como en sus aspectos administrativos entre los que hay que destacar:

1. Disponibilidad de la tecnología de espectrometría de masas cuadrupolo MS/MS desde 2005. Se inician la revisión basada en la evidencia y los estudios piloto para su incorporación al Programa de Cribado Neonatal.
2. Se incorporan nuevas patologías a cribar:
 - a. Trastornos de la beta oxidación de los ácidos grasos de cadena media (MCADD) en febrero 2007.
 - b. Cambio del método de detección de fenilcetonuria (PKU) mediante MS/MS.
 - c. Inicio del cribado de fibrosis quística (FQ) en febrero de 2010.
 - d. Cribado de la enfermedad de células falciformes (ECF) en abril de 2011.
 - e. En marzo de este año (2012) se ha propuesto valorar la inclusión de otras patologías a cribar mediante la técnica de MS/MS (LCHADD, Enfermedad de la orina en jarabe de arce (MSUD), Homocistinuria (sin respuesta a pi-ridoxina), Aciduria Glutárica Tipo I (GA1) y Acidemia Isovalérica (IVA).
3. Se establece el Protocolo para estudio de la función tiroidea en gemelos del mismo sexo en marzo de 2006.
4. Creación del Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas (BOPV Nº 29 - miércoles 11 de febrero de 2009. ORDEN de 14 de enero 2009, del Consejero de Sanidad, por la que se crea el Consejo Asesor de Cribado Neo-natal de Enfermedades Congénitas en Euskadi).



CONSEJO ASESOR DE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS*

Composición Actual

Presidenta **: D.ª Mercedes Estébanez Canillo, directora de Salud Pública del Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco

Secretario***: D.º Laranitz Amiola Larrarte

Vocales ***

Los Coordinadores del Programa de Cribado Neonatal
D. Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
D. José María Aiena Ansotegui
D. Gabriel Saitín Muñiz.
D.º Mercedes Martínez Ayúcar

En representación de la Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría
D. Ignacio Díez López.

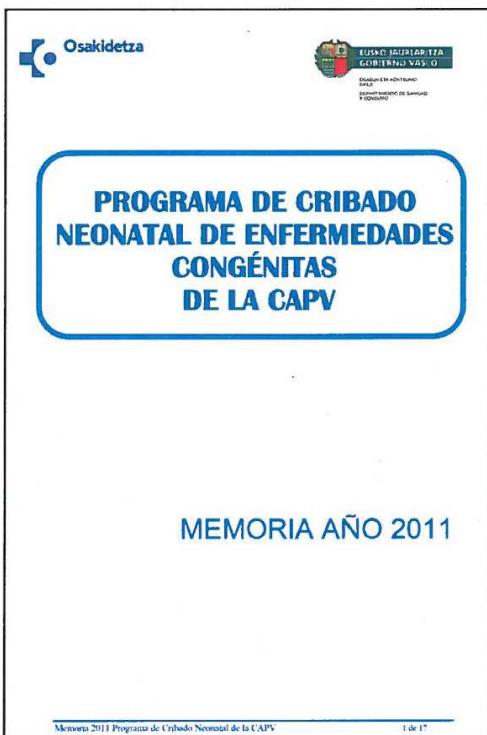
En representación de la Sociedad Vasca de Ginecología y Obstetricia
D.ª Mercedes Fraga Padilla

En representación de la Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza
D. Enrique Peña Calizco

En representación del Departamento de Sanidad
D.º Mercedes Espada Sáenz -Tore.

* BOPV nº 29 Orden 713 de 11 febrero 2009
** BOPV nº 231 Orden 6364 de 5 noviembre 2009
*** BOPV nº 97 Orden 2971 de 25 mayo 2009

5. Realización de la Memoria Anual (desde el inicio del Programa hasta la actualidad),



Divulgación de Protocolos de Cribado,



Edición multilingüe de trípticos informativos

(El primero se realizó en castellano y euskera (haz y envés). Después los otros...)



Y hojas de Consentimiento Informado (2009). Todos tanto impresos como en web



CONSENTIMIENTO/DISENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ANÁLISIS GENÉTICO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

A. INFORMACIÓN:

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria que se presenta aproximadamente en uno de cada 5 000 bebés recién nacidos. Afecta a la digestión y a los pulmones y se manifiesta porque estos bebés no tienen una buena ganancia de peso y padecen frecuentes infecciones respiratorias.

El diagnóstico a través del cribado neonatal hace posible que los bebés con fibrosis quística sean tratados precozmente con una dieta de alto contenido energético, medicinas y fisioterapia. Dicho tratamiento temprano les ayudará a vivir una vida más larga y saludable.

Con este fin se obtendrá de su bebé una pequeña muestra de sangre para realizar una prueba con la que se evaluará si su bebé es portador de la enfermedad. Si el resultado es que su bebé daña positivo en el primer análisis, será necesario realizar un segundo análisis, consistente en un análisis genético, para confirmar o descartar el resultado del primero. De ser así, este se hará sobre la misma muestra de sangre que ya se obtuvo cuando estaba en la maternidad, antes del alta, por lo que no habrá que volver a extraer sangre de su bebé.

Somos conscientes de la inquietud que esta situación puede provocarle, por lo que, en caso de precisar un segundo análisis, los resultados se les notificaremos en cuanto se produzcan. En algunos casos se necesitan otras pruebas diagnósticas adicionales para llegar al diagnóstico definitivo.

De acuerdo con lo establecido en la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, solicitamos su consentimiento, ya sea o el caso de que sea necesario el segundo análisis mencionado.

B. DECLARO QUE:

- He conocido toda la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.
- Se me ha comunicado que, trato los datos genéticos que se generan de este estudio solo serán utilizados con fines médicos y científicos, en beneficio del bebé.
- He sido informado/a de que se preservará la confidencialidad de las muestras según las regulaciones éticas y legales vigentes.
- He sido informado/a de que el uso y manejo de estos datos, se hará siguiendo los principios recogidos en la LEY 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.
- He sido informada/por el médico/a de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.

EN CONSECUENCIA, EN CALIDAD DE PADRE, MADRE, TUTOR TUTORA (MARQUE LO QUE PROCEDA):

D / SI

D / NO

SI

NO

DOY MI CONSENTIMIENTO PARA QUE, EN EL CASO DE QUE FUERA NECESARIO TRAS EL PRIMER RESULTADO, SE REALICE EN LA MISMA MUESTRA DE SANGRE DE MI BEBÉ LA SEGUNDA PRUEBA, CONSISTENTE EN UN ANÁLISIS GENÉTICO PARA CONFIRMAR O DESCARTAR FIBROSIS QUÍSTICA.

Nombre y dos apellidos del titular:

Fecha y lugar:

Firma:

Informo D.

en calidad de

en la clínica

Fecha y lugar:

Firma

6. Se ha hecho un cambio de especial importancia en la metodología de la toma de muestra, por iniciativa del Dr Gabriel Saitúa, desde el año 2009: se realiza en brazos de la propia madre mientras el paciente está realizando succión, nutritiva o no nutritiva, con finalidad analgésica.



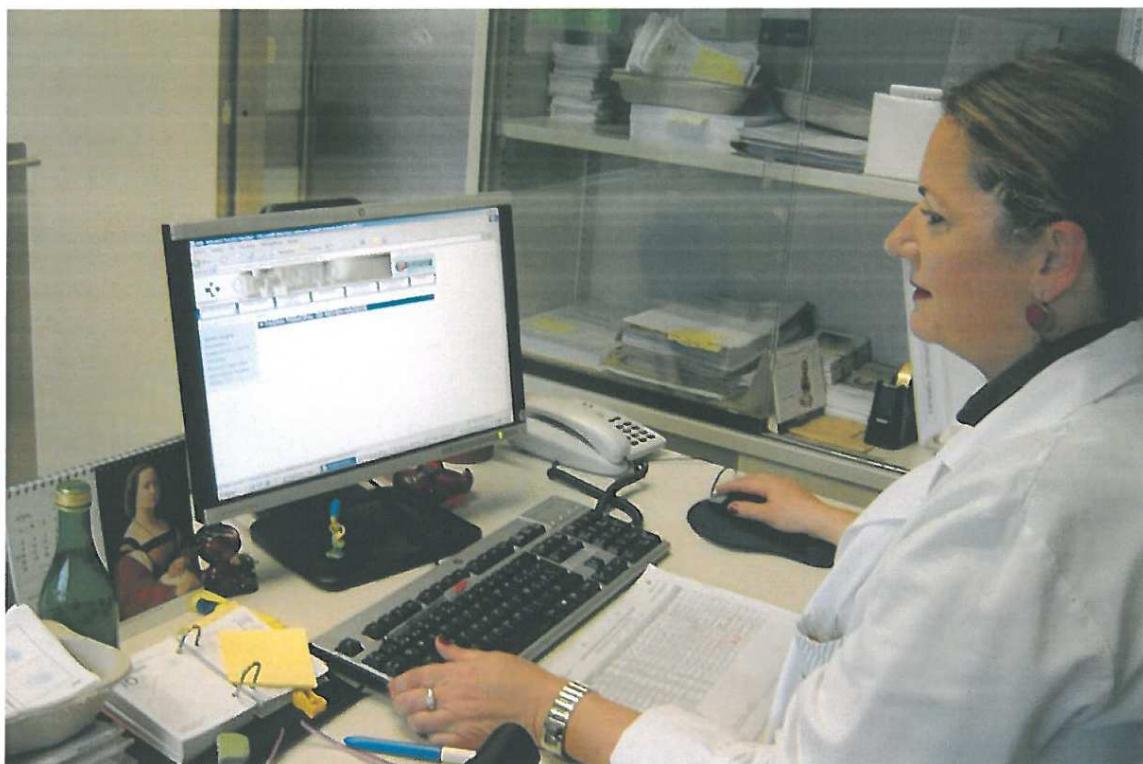
7. Cambio de dependencia funcional del Programa dentro del Departamento de Salud pasando de Salud Pública, Epidemiología Promoción para la Salud a la rama que incluye Vigilancia Epidemiológica (2011).

8. Rediseño del cribado neonatal de la hipoacusia, en funcionamiento autónomo en el marco conceptual de ORL desde el 2003, para su incorporación al ámbito del Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas (aún en curso).

9. Nueva ubicación del Laboratorio Normativo desde febrero de 2011.

10. La evolución del sistema de contacto entre áreas base, laboratorio y pacientes se ha ido adaptando lógicamente, pasando de la comunicación telefónica a un modelo mixto más ágil con incorporación de correo electrónico.

11. El Registro mantiene su estructura básica de información perinatal, pero con la incorporación de cada una de las nuevas entidades que se criban y abarcando otros registros (RACAV-EUROCAT de anomalías y el de Hipoacusia).



El camino por andar

En la actualidad es evidente que se han producido en el mundo del cribado neonatal grandes cambios sobre todo a raíz de la aplicación de la espectrometría de masas en tandem y del estudio genético de las enfermedades incluidas. Y con ellos se han abierto aspectos insospechados antaño, pero no sólo en cuanto a las posibilidades de aumentar el número de patologías a cribar y la precisión de los resultados analíticos sino también porque se han hecho mucho más complejos determinados enfoques en el aspecto ético. El futuro vendrá claramente modulado por dichas cuestiones que ya forman parte de nuestro presente pero que nos plantean muchas más preguntas que respuestas suficientes y adecuadas. No cabe duda de que nos enfrentamos con **un nuevo paradigma** sustentado principalmente en dos aspectos:

1. Hoy día se han **ampliado los criterios** para la consideración de qué enfermedades cribar, de Wilson y Jungner, tendentes a evitar la muerte y las discapacidades, siendo aceptable pretender mejoría aunque no haya curación, intentar beneficios más allá del

propio paciente (p.ej. para los padres y la familia) o que esos beneficios se produzcan después de la época de recién nacido.

2. Los **nuevos procedimientos** analíticos (Tándem masas Ms/Ms, medicina genómica, sistemas automatizados de alto rendimiento para estudios sobre grandes poblaciones) permiten acceder a un número muy elevado de procesos cuya entidad frecuentemente es conocida solo de manera parcial.

Esta inmersión en un campo de límites imprecisos, con implicaciones científicas, so-ciológicas, éticas, legales y económicas, de difícil enfoque, constituye un enorme desafío.

El esfuerzo para mantener la racionalización del proceso completo se ha incrementado. La estrategia obligada del **cribado neonatal ampliado** nos lleva al mundo de las denominadas “enfermedades raras” que conduce a la búsqueda de los remedios conocidos como “medicamentos huérfanos”.

En esta Reunión tendremos a los mejores ponentes para adentrarnos en estos recovecos.

El futuro sin embargo, no lo duden: el Cribado Neonatal, si se maneja de forma adecuada, seguirá constituyendo ya desde la primera época de la vida, un magnífico instrumento para el beneficio sanitario de nuestra población.

LOS RETOS DEL LABORATORIO. TRES DÉCADAS DE CRIBADO NEONATAL EN LA CAPV.

Mercedes Espada

Coordinadora de la Unidad Central. Laboratorio de Salud Pública.

Miembro del Consejo Asesor de Cribado Neonatal de la CAPV

De la Jefatura Provincial de Sanidad al Laboratorio Normativo de Salud Pública :

En 1982, con unas transferencias recientes al Gobierno Vasco en materia de Salud Pública, el laboratorio tenía la estructura de las Jefaturas Provinciales de Sanidad. Cuando ocurre el problema del síndrome tóxico por el aceite de colza, la capacidad de los laboratorios de Salud Pública se ve ampliamente desbordada, quedando en evidencia la pobre infraestructura.

Coincidiendo con este momento de auge para los laboratorios, como consecuencia del problema citado, el Laboratorio de Salud Pública de la CAPV toma un nuevo rumbo y se le comienza a dotar de equipamiento y personal especializado.

Se inicia también el Programa de Metabolopatías para toda la Comunidad Autónoma, con un laboratorio centralizado, contratando personal y adquiriendo equipamiento específicos. Es el primer laboratorio que se integra en Salud Pública.

En 1988 tienen lugar las transferencias del INSALUD, lo que origina un replanteamiento en los objetivos y actividades a desarrollar en el Laboratorio de Salud Pública.

Al trasladarse la actividad clínica asistencial, los análisis clínicos son también cuestionados, barajándose la posibilidad de que el Laboratorio de Salud Pública cubra únicamente áreas de Agricultura y Medio Ambiente.

Esta crisis termina con la decisión de que los “exámenes en salud” continúen siendo ámbito propio de la salud pública.

Las tareas analíticas se incluyen entonces en “Programas”, que se van a desarrollar de forma estable o discontinua en el tiempo, y que compartirán los recursos existentes. Los más representativos pueden observarse a continuación:

Programas área clínica



LABORATORIO DE SALUD PÚBLICA

1.988 Transferencias INSALUD

Actividad clínica asistencial → OSAKIDETZA

Replanteamiento objetivos y actividades del L.S.P.

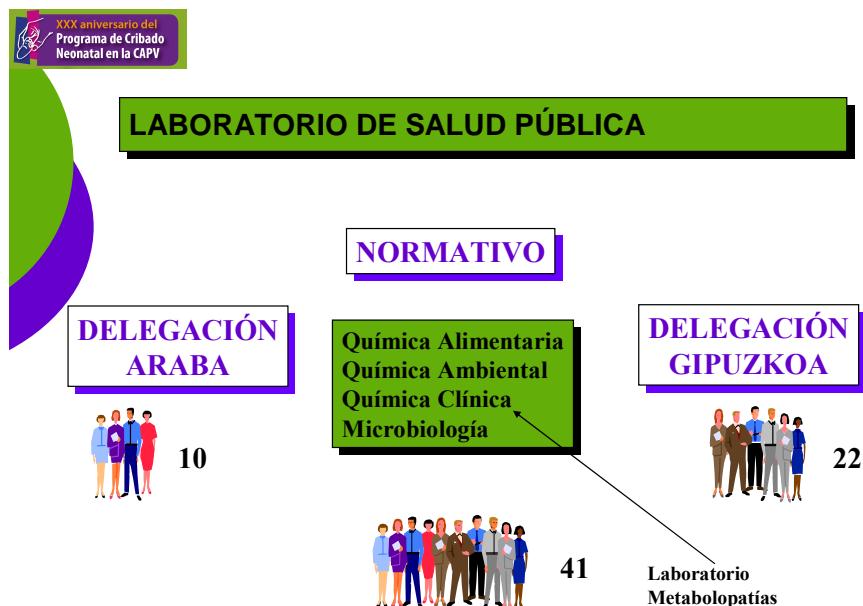
Conclusión : Preservar actividades “en salud”

Trabajo por Programas

Estables	Discontinuos
■ Cribado Neonatal	■ Nutrición poblacional
■ Drogas abuso salud mental	■ Evaluación riesgos: cardiovasculares
■ Alcoholemias Tráfico	■ exposición plaguicidas
■ Metales y tóxicos Hospitales	■ bocio endémico
■ Toxinefacciones alimentarias	

En 1995 se consolida el Proyecto del “Laboratorio Normativo de Salud Pública” haciendo depender a los laboratorios de los tres Territorios de la Dirección de Salud Pública, con una gestión coordinada. Su estructura se detalla a continuación.

Estructura del laboratorio de Salud Pública de la CAPV



El Laboratorio de Metabolopatias, junto a la Secretaría Administrativa, constituyen la Unidad Central del Programa de Cribado Neonatal,y por tanto se le atribuye un papel de coordinación y coexión de las Unidades Base.

El área administrativa y analítica trabajan unificadamente, por lo que el laboratorio no tiene únicamente como fin la producción de resultados fiables y de forma rápida,sino que aporta DECISIONES.

Se comenzó con la detección de fenilcetonuria e hipotiroidismo en el año 1982 , trás el estudio piloto.

La determinación de fenilalanina se efectuaba mediante el método microbiológico de Guthrie y el fluorimétrico de McCamann y Robins para las muestras de niños que previamente hubieran recibido antibioterapia aprovechando la automatización y el poder resolutivo de los fluorímetros.

La determinación de la hormona tiroidea (TSH) y la Tiroxina total (T4T) se realizaba inicialmente mediante radioinmunoensayo (RIA). Se abandonaron las sucesivas técnicas radioactivas (RIA,IRMA) a favor de la fluorescencia a tiempo retardado (DELFIA),que aprovecha las propiedades particulares de fluorescencia de compuestos tipo lantánidos.

En estos 20 años se han realizado en nuestra Comunidad Autonoma los siguientes estudios de cribado neonatal:

- Fenilcetonuria e hiperfenilalaninemias
- Hipotiroidismo
- Biotinidasa
- Fibrosis quística
- Hiperplasia Adrenal Congenita

Se realizaron exhaustivas evaluaciones de coste/beneficio,por lo que en algunos casos el cribado se planteó a tiempo limitado con la finalidad de conocer la situación y tomar decisiones,o bien se consideró su interrupción como fue el caso de la hiperplasia adrenal congenita.

Aprovechando el conocimiento y la infraestructura del Programa de Cribado Neonatal,se han efectuado otros estudios poblacionales con muestra de sangre desecada en papel.Entre ellos cabe destacar:

- Determinación de hormona tiroidea en el estudio de bocio endémico de la CAPV
- Exposición a plomo ambiental
- Dislipemias

Los desafíos del laboratorio de cribado neonatal de la CAPV: 2002-2012

La evolución de todo laboratorio se vé determinada fundamentalmente en función de dos aspectos :

- Los cambios tecnológicos
- El conocimiento científico

Los cambios tecnológicos

La detección neonatal precisa de métodos de alta sensibilidad diagnóstica, ya que además de ser aplicables a muestras de sangre desecada en papel, deben de evitar posibles falsos negativos, aunque demostrando una especificidad razonable que evite excesivos falsos positivos.

La elección de métodos por tanto ha tenido en cuenta las mejoras en sensibilidad, bien por la incorporación de anticuerpos específicos en el caso de las reacciones inmunológicas,o bien por la evolución de los sistemas de detección de los equipos. La sensibilidad analítica debe de ser tenida en cuenta no solo en relación al límite de detección,sino al de determinación y decisión, debiendo de estar bien diferenciados y definidos.

La automatización ha significado un grán avance al haber aportado una mayor rapidez en la ejecución de métodos, acortando el tiempo de obtención de

resultados, así como mejor repetibilidad respecto a métodos manuales, influenciados directamente por los diferentes operadores.

La trazabilidad de resultados y registros es una cualidad exigible en este tipo de actividad para salvaguardar responsabilidades debidas a posibles problemas jurídico-legales. En este sentido, los métodos de evaluación visual han ido evolucionando a favor de otros en que de alguna forma generaran registros, hasta que por fin la incorporación de aplicaciones informáticas ha permitido procesar las señales de los detectores y expresar cuantitativamente los resultados, además de conservarlos largo tiempo de forma automática.

En estos años se ha asistido también al desplazamiento de técnicas radioactivas por otras que, aunque de tipo inmunológico, no utilizaran marcadores isotópicos sino de otra naturaleza, en consonancia con la creciente cultura de respeto por el medio ambiente.

El conocimiento científico

La incorporación de técnicas de cribado neonatal en el laboratorio ha estado relacionada con el desarrollo de nuevos indicadores bioquímicos de diagnóstico y tratamiento, la posibilidad de intervención temprana de algunas enfermedades y la aparición de tratamientos efectivos.

Premisas por otra parte necesarias para la implantación de un cribado poblacional.

En la última década, gracias a los enormes avances científicos y tecnológicos el escenario de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias ha cambiado por dos situaciones específicas: los nuevos tratamientos médicos, como reemplazo enzimático, chaperonas, transplante de médula osea entre otros y los nuevos métodos de cribado que permiten su diagnóstico antes que aparezcan los síntomas. Se observa que la frecuencia de éstas enfermedades tiene importantes variaciones poblacionales.

Cuando aparece un ensayo que permite introducir el cribado neonatal de una enfermedad surgen dos modelos de desarrollo de una política de Salud Pública. En nuestra comunidad y a través de las decisiones tomadas por el Consejo Asesor de cribado neonatal de la CAPV siempre se ha seguido el modelo basado en la evidencia científica disponible.

MODELOS DE DESARROLLO DE UNA POLITICA DE SALUD PUBLICA

Wilfond & Thomson. Models of public health genetic policy development. Genetics and Public Health in the 21st Century(2000)

Aparece un ensayo que permite introducir el CN de una enfermedad

MODELO EXTEMPORÁNEO

Fuerzas que harán que ↑ su uso :

Profesionales

Consumidores

Casas comerciales

Miedo a consecuencias legales si no se utiliza

↓
El ensayo se implanta por su utilización creciente

El uso gobierna la implantación en la Atención Sanitaria Habitual

MODELO BASADO EN LA EVIDENCIA

Se hacen estudios clínicos y epidemiológicos

↓
Se evalúan los estudios

↓
Se evaluarán los aspectos normativos subyacentes

↓
El consenso público y profesional define la implantación

La implantación en la Atención Sanitaria Habitual gobierna el uso

Se citan una serie de documentos interesantes en la última década relacionados con el modelo basado en la evidencia científica disponible:

2004:

"Clinical effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review".

Pandor A, Eastham J, Beverlyc, Chilcott J and Paisley S
Health Technology Assessment 2004;8(12)

Evidencia: Introducir MS/MS para PKU y MCADD

No hay evidencia científica suficiente para ampliar al resto de enfermedades posibles
Permite adelantar la extracción de sangre (<48 hr)

2007:

"Efectividad Clínica del Cribado Neonatal de los Errores Congénitos del Metabolismo mediante Espectrometria MS/MS" Nº 2006/07: Avalia-t. Plan Nacional del Sistema Nacional de Salud.

La Espectrometría de Masas en Tandem ha mostrado una Elevada Sensibilidad y Especificidad en la detección de la deficiencia de MCAD y de la fenilcetonuria.

2009:

1.- "Coste-Efectividad del Cribado Neonatal de los Errores Congénitos del Metabolismo mediante espectrometria de masas en tandem" Nº2006/21:Plan Nacional del Sistema Nacional de Salud.

El cribado neonatal combinado de la PKU y el MCADD mediante la implantación de la MS/MS, ofrece una ratio de coste-efectividad favorable.

2.- Se aprueba por el Consejo Interterritorial del SNS “*La Estrategia en EERR del Sistema Nacional de Salud*”.

En el punto B.6 del documento “Programas de Cribado Neonatal” se indica a) que las modificaciones de los Programas de cribado neonatal deben estar basadas en la evidencia científica y b) que las enfermedades a incluir deben suponer una seria amenaza para la salud del recién nacido, su historia natural debe ser bien comprendida y se debe disponer de un tratamiento oportuno y eficaz.

2010

1.- “*Documento Marco sobre cribado poblacional*”. Ministerio de Sanidad y Política Social. Comunidades Autónomas

Criterios para la toma de decisiones estratégicas respecto a los programas de cribado poblacional: Relativos al problema de salud, a la prueba de cribado, al diagnóstico de confirmación y tratamiento, al Programa y a los requisitos para la implantación .

2.- “*Expanded newborn screening. A review of the evidence*”. National Institute for Health Research” UK

Realiza una revisión de la evidencia científica y recomienda ampliar a 5 enfermedades el cribado neonatal: El Jarabe de Arce, la Homocistinuria, La Acidemia Isovalérica, La acidemia Glutárica Tipo 1, la deficiencia de Acil Co A deshidrogenada de cadena larga LCHAD.

3.- “*Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para las enfermedades raras*” T.Pámpols et al. Rev Esp Salud Pública 2010;84:121-136

24 recomendaciones para los Programas de Cribado Neonatal

Tambien se pueden resaltar una serie de Fechas Relevantes para el Laboratorio

2005 : Acreditación Norma ISO 15189

Los Programas de Cribado Neonatal tienen unos requisitos de Aseguramiento de la calidad muy elevados, no solo a nivel de los resultados analíticos si no también los componentes pre y post analíticos deben integrarse en el Sistema de la Calidad del Programa: 1.-Recogida y entrega de especímenes 2.-Recogida y registro de datos 3.-El tiempo entre el nacimiento y el inicio del tratamiento de casos positivos 4.-Comunicación con los padres y profesionales 5.- El seguimiento del proceso completo y la educación.

La calidad siempre fué uno de los objetivos estratégicos del laboratorio de Salud Pública. El sistema de aseguramiento de la calidad se desarrollaba habitualmente con controles internos de calidad y Programas externos de Evaluación de la Calidad que garantizan la comparabilidad de resultados entre laboratorios. Se

organizó el sistema de gestión de la Calidad y así en el año 2000 el Laboratorio de Metabolopatias consiguió la acreditación bajo la norma 45001 por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC). Sucesivamente en 2002 bajo la norma ISO 17025 y finalmente en 2005 bajo la norma ISO 15189 específica para demostrar la competencia técnica de los laboratorios de análisis clínicos. Fue la primera experiencia de acreditación estatal en el ámbito clínico, lo cual significó un gran reto en cuanto a la adaptación de la norma a un sistema de calidad propio de este tipo de organización.

A la pregunta sobre ¿qué beneficios aporta trabajar con laboratorios acreditados??? Se puede responder que las decisiones clínicas estarán basadas en resultados de laboratorio fiables y se evitará la repetición de pruebas y retrasos en el diagnóstico, facilitará la labor del médico aportandole una confianza añadida en la fiabilidad del resultados que tiene en sus manos. No hay que olvidar que el principal beneficiario de la acreditación es el paciente. La baja calidad de una prueba puede ser una causa de maleficencia en la actividad de Cribado Neonatal.

La implantación en nuestro laboratorio de un Sistema de Calidad responde a nuestro deseo de mejora continua para optimizar la atención a nuestros clientes ya que el principal beneficiario de la acreditación es el paciente

2007 : Introducción de la Espectrometria por Tandem Masas MS/MS

La introducción de la tecnología MS/MS ha abierto un amplio espectro de trastornos metabólicos para su inclusión en los programas de cribado neonatal (CN). La mayor ventaja del MS/MS es que ahora resulta posible analizar simultáneamente grupos enteros de compuestos, varias enfermedades en un único proceso y en una muestra de sangre seca mientras que antes había que realizar un ensayo para cada compuesto, para cada enfermedad. Los programas de CN que han sido ampliados con el MS/MS están estudiando los trastornos de Aminoácidos, Ácidos orgánicos y Oxidación de los ácidos grasos. La pregunta es cuales de los mas de 50 trastornos diferentes potencialmente identificables deberían incluirse realmente en el CN.

Las ventajas de la introducción del Tandem MS/MS son incuestionables por su rapidez del análisis, la elevada sensibilidad del instrumento y la gran variedad de moléculas que se pueden estudiar pero 1.- Requiere de estudios rigurosos a largo plazo 2.- Hay que definir las enfermedades que entran en el programa 3.- El valor predictivo es variable 4.- El número de falsos negativos es desconocido 5.- El espectro de trastornos detectados difiere de los detectados clínicamente y no existe seguridad de cuales de ellos serán sintomáticos 6.- No se han desarrollado terapias efectivas para todos los trastornos que detecta. Es necesario pedir el consentimiento Informado a los padres.

En 2007 se inició en la Comunidad Autónoma del País Vasco el cribado de Fenilcetonuria (PKU) y de la deficiencia de Acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCAD). En el año 2012 se está estudiando en el Consejo Asesor de Cribado Neonatal de la CAPV la introducción de cinco nuevas patologías: Acidemia Glutárica tipo 1 (GA-I), Homocistinuria, Acidemia Isovalérica (IVA), Deficit de Acil Coenzima A deshidrogenasa de cadena larga y la Enfermedad del Jarabe de Arce.

Futuro del laboratorio de cribado neonatal de la CAPV

Se citan una serie de documentos importantes que van a marcar las pautas futuras del laboratorio



Documentos importantes 2011/12

Plan de Acción de la Estrategia de E.R en la CAPV

Avanzar en el conocimiento, atención, coordinación en la investigación de E.R
Basado en el Plan de Trabajo 2011/2012 presentado por el MSPS

International Rare Disease Research Consortium IRDiRC

Consorcio entre la Unión Europea y América
Instituto de Salud Carlos III

Newborn screening in Europe, Expert Opinion document

Fomenta la discusión para el desarrollo de las políticas europeas

The call text section includes the following table of contents:

1. RESEARCH INSTRUMENT
2. CALL FOR PROPOSALS
3. BUDGET OF THE PROJECT
4. ELIGIBILITY CRITERIA FOR PROPOSALS
5. SUBMISSION OF PROPOSALS
6. EVALUATION OF PROPOSALS
7. FINANCIAL AND LOGICAL ASPECTS
8. DISSEMINATION OF RESULTS
9. DOCUMENTATION AND REPORTING
10. CONDITIONS FOR RECEIVING FUNDING

En relación con el futuro desarrollo del Cribado Neonatal, lo cual implica principalmente la incorporación de nuevas enfermedades al cribado o la ampliación de los programas actuales, debemos analizar las siguientes preguntas:

El laboratorio de CN genera muchos resultados, pero

1.- ¿Quién decide cuales son relevantes???

- Comités
- Sistemas de Salud etc...

2.- ¿Informamos ó no informamos de todos los resultados??

3.- ¿Sirven estos resultados para la toma de decisiones??

4.- ¿Son eficaces para la población??

Dado que solo algunos de los trastornos potencialmente detectables por el cribado metabólico ampliado pueden ser curados eficazmente, es imprescindible que cada programa evalúe a fondo los trastornos que deben incorporarse. Se requiere una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios en relación con los potenciales perjuicios del cribado metabólico ampliado.

CONCLUSIONES

Los productos de las nuevas ideas que están surgiendo en la actualidad en el mundo del CN puede que no sean tan sencillos como el papel de filtro del Dr.Guthrie pero, una vez desarrollados y aplicado adecuadamente, podrían suponer una piedra angular similar en la historia del CN.

El laboratorio de CN no debe empujar, no debe ser el factor clave en las decisiones, debe integrarse en el sistema de las decisiones asistenciales.

Situacion del Cribado neonatal en España

Vicenta Lizarbe

Jefa de Área de Prevención.

Subdirección Gral de Promoción de la Salud y Epidemiología.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.



The slide features a decorative header with wavy blue and teal lines. In the top left corner, there is a small yellow rectangular box containing the coat of arms of Spain and the text "GOBIERNO DE ESPAÑA". To its right is another yellow box containing the text "MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD".

SITUACIÓN DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO POBLACIONAL EN ESPAÑA

Bilbao, 22 de mayo de 2012

VICENTA LIZARBE
Jefa de Área de Prevención. SDG Promoción de la
Salud y Epidemiología
DG Salud Pública, Calidad e Innovación
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Marco Legal: Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del SNS.

- Artíc. 11. Prestaciones de salud pública
 - d) La prevención de las enfermedades , discapacidades... (modif. LGSP).
 - k) Prevención y detección precoz de enf. Raras...(LGSP)

Marco Legal: ley Cohesión y calidad. Modif, RD-ley 16/2012 de 20 de abril

- Cartera común de servicios del SNS:
 - 1. Cartera común **básica** de servicios asistenciales SNS.
 - 2. Cartera común suplementaria SNS.
 - 3. Cartera común de servicios accesorios SNS.
 - 4. Cartera de servicios complementaria de CCAA

*CCB: todas las actividades asistenciales de prevención, diagnóstico
tratamiento y rehabilitación que se realicen en centros
sanitarios.....cubiertos de forma completa por financiación
pública*

Marco Legal: Ley 16/2003, de cohesión y calidad del SNS. Modif RD-Ley 16/2012 de 20 abril

- Art 2o. Desarrollo de la cartera de servicios del SNS.
 1. El CISNS acordará la cartera de servicios (...) Se tendrá en cuenta la eficacia, eficiencia, efectividad, seguridad y utilidad (...), así como su impacto económico y organizativo.
 2. Evaluación participará la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS

● Art. 21 Actualización de la CS

Sólo podrán incorporarse a la cartera de servicios para su financiación pública técnicas que:

- Aporten una mejora en términos de **seguridad, eficacia, eficiencia o utilidad** demostrada respecto a otras alternativas facilitadas actualmente
- Contribuyan **eficazmente a la prevención, diagnóstico y tratamiento de enferm**, a la conservación o mejora de la esperanza de vida, autovalidamiento, disminución del dolor y sufrimiento

Marco legal:

Real Decreto 1030/2006 de cartera de servicios comunes del SNS

- Cartera de servicios comunes de atención primaria
 - Detección de los problemas de salud, con presentación de inicio en las distintas edades, que puedan beneficiarse de una detección temprana en coordinación con atención especializada, a través de las actividades encaminadas a:
 - a) Detección precoz de metabolopatías.

Real Decreto 1030/2006 de cartera de servicios comunes del SNS

Establece que “(..) habrá que garantizar que ninguna nueva técnica, tecnología o procedimiento clínico relevante se generalice en el SNS sin una previa evaluación pública de su **seguridad, eficacia , coste y utilidad**.

*“Antes de la toma de decisiones estratégicas sobre un programa de cribado y previo a su implantación, debe existir un **proceso explícito, sistemático y transparente de evaluación** de la evidencia de la eficacia del cribado y de las características locales que ayuden a **determinar su factibilidad**” (Ruf et al, 2008)*

Ley 33/2011 de 4 de octubre General de Salud Pública

Artículo 20. Actuaciones específicas sobre cribados.

Cribado : aquellas actividades orientadas a la detección precoz de la enfermedad, su diagnóstico y tratamiento temprano, que se ofrecen activamente al conjunto de la población susceptible de padecer la enfermedad, aunque no tenga síntomas ni haya demandado ayuda médica.

Ley General de Salud Pública

Artículo 20. Actuaciones específicas sobre cribados.

Principios que guían las pruebas de cribado:

- Principio de **equidad**.
- Principio de **pertinencia**.
- Principio de precaución.
- Principio de **evaluación**.
- Principio de transparencia.
- Principio de integralidad.
- Principio de seguridad.

Ley General de Salud Pública

Derechos de los ciudadanos

- Artículo 6. *Derecho a la igualdad.*
- 1. Todas las personas tienen derecho a que las actuaciones de salud pública se realicen en condiciones de igualdad(..)
- 2. Este derecho se concretará en una **cartera de servicios básica y común en el ámbito de la SP**, con un conjunto de actuaciones y programas. Dicha Cartera de Servicios incluirá un calendario único de vacunación y **una oferta única de cribados poblacionales.**

Ley General de Salud Pública

Prevención de problemas de salud y sus determinantes

Artículo 19. *La prevención de problemas de salud.*

- 2. Las Administraciones públicas (...):
 - c) Impulsarán otras acciones de prevención primaria, como la vacunación, que se complementarán con **acciones de prevención secundaria como son los programas de detección precoz de la enfermedad.**



Ley General de Salud Pública Prevención de problemas de salud y sus determinantes

Artículo 19. *La prevención de problemas de salud.*

3. El CISNS acordará:

- b) La lista de acciones preventivas poblacionales e individuales que son recomendables.
- c) Las acciones preventivas comunes que reúnan los criterios para ser implantadas en todo el territorio.
- d) La valoración periódica de los programas preventivos comunes, la inclusión de nuevos programas o la suspensión de aquellos que no cumplan los objetivos para los que fueron diseñados.

Documento marco sobre cribado poblacional

Comunidades Autónomas

Comunidad autónoma de Andalucía Soledad Márquez Calderón	Comunidad autónoma de La Rioja Josefina Perucha González
Comunidad autónoma de Aragón Oliva Ladreiro Blasco Inmaculada Meléndez	Comunidad autónoma de las Illes Balears Carmen Sánchez-Contador Escudero
Comunidad autónoma de Canarias Domingo Núñez Gallo	Comunidad autónoma de País Vasco Isabel Portillo Villarejo
Comunidad autónoma de Cantabria Alvaro González de Aledo	Comunidad de Madrid Cristina González del Yerro
Comunidad autónoma de Castilla-La Mancha Carolina Cabañas Cabalas	Comunidad foral de Navarra Nieves Arunce Bizaga
Comunidad autónoma de Castilla-León Rosa de los Ríos	Comunitat Valenciana Dolores Salas Trejo
Comunidad autónoma de Cataluña Josep Alfonso Espinàs	Principado de Asturias Miguel Prieto García
Comunidad autónoma de Extremadura Rosa López García	Región de Murcia Francisco Pérez Riquelme
Comunidad autónoma de Galicia Raquel Zubizurieta Alberdi	Ciudad autónoma de Ceuta José M. Sánchez Romero
	Ciudad autónoma de Melilla José Ruiz Olivares Luisa Hermoso

Ministerio de Sanidad y Política Social

Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología Rosa Ramírez Fernández Vicenta Lizárraga Alonso Marta Molina Olivás M. Vicenta Labrador Calzadas M. Victoria Martínez Fernández M.ª Antonia Astorga Vergara M.ª Josefina Ruiz Cerviño	Subdirección General de Sanidad ambiental y Salud Laboral Área de Salud Laboral Montserrat García Gómez Patricia López Mendivila Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud Concepción Colomer Revuelta Isabel Pela-Rey Lorenzo
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/cribadoPoblacional.htm>

Documento marco sobre cribado poblacional. Aprobado por la 177^a Comisión de Salud Pública (15 de Diciembre de 2010)

Objetivo y justificación

- Establecer **criterios** para la toma de decisiones estratégicas **consensuados** con las CCAAs.
- Herramienta de apoyo para toma de decisiones
- Promover la **transparencia**
- Conocer la existencia de **límites de la evidencia**.
- Establecer criterios explícitos para la modificación de recomendaciones con proceso periódico y sistemático de revisión
- Calidad y **homogeneidad** de los programas. Promover **equidad y cohesión en el SNS**. Aspectos éticos y sociales.
- Tener en cuenta aspectos económicos y coste-oportunidad dentro de la **realidad del SNS**

Criterios para la toma de decisiones estratégicas

• Relativos al problema de salud

Problema importante de salud
Enfermedad bien definida y con historia natural conocida

Periodo de latencia detectable
Intervenciones de prevención primaria
coste-efectivas implantadas

• Relativos a la prueba inicial de cribado

Prueba simple y segura
Prueba válida, fiable y eficiente
Prueba aceptable
Criterios para la selección de mutaciones a incluir

• Relativos al diagnóstico de confirmación y al tratamiento

Evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento

Existencia de un tratamiento más efectivo en fase presintomática
Atención sanitaria habitual optimizada

• Relativos al programa

Evidencia de eficacia
Beneficio que supere los potenciales riesgos
Población diana bien definida
Coste equilibrado
Programa completo aceptable
Evaluación y calidad
Programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud

Requisitos para la implantación de programas de cribado poblacional

- Cobertura poblacional y equidad: para garantizar la **cohesión y equidad** del SNS, la implantación debe de ser en la medida de lo posible **coordinada** entre CCAAAs
- Planificación operativa y coordinación
- Sistema de información del programa
- Decisión informada
- Protección de datos personales
- Plan de evaluación y calidad
- Formación de profesionales. Educación social y medios

Anexo I: Guía para elaborar la Memoria Técnica

1. ¿Es la enfermedad a cribar un **importante problema de salud**?

- ¿Cuáles son la carga de enfermedad, la incidencia, prevalencia, mortalidad y la discapacidad asociada?

3. ¿Existe un **periodo de latencia detectable** presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado con la intervención?

- ¿Existe un marcador o factor de riesgo detectable en el periodo de latencia?
- ¿La relación entre el marcador de riesgo y la enfermedad es directa y causal?

12. ¿Existe **evidencia científica** de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o la morbilidad?

- ¿Existe una evaluación por un organismo o agencia independiente experto en evaluación de tecnologías sanitarias?

Anexo III. Listado para elaborar un mapa sobre actividades de cribado

COMUNIDAD AUTÓNOMA:		
ENFERMEDAD*	SÍ se realiza actividad de cribado	NO se realiza actividad de cribado
DETECCIÓN PRECOZ		
CÁNCER		
Ca. mama*		
Ca. colorrectal*		
Ca. cuello útero		
Ca. próstata		
CRIBADO NEONATAL		
Hipoacusia neonatal		
Hipotiroidismo congénito		
Fenilectonuria		
Déficit de Acetyl CoA deshidrogenasa de cadena media		
Otros ECM* (especificar)		
Fibrosis quística		
Anemia falciforme		
Otras hemoglobinopatías (especificar)		
CRIBADO PRENATAL		
Sind. Down		
Otras cromosomo-Patías (especificar)		
POBLACIÓN INFANTIL		
Patología infantil (programa niño sano)		
Progr. salud bucodental		
Otros (especificar):		
POBLACIÓN ADULTA (especificar)		

Anexo IV. Cuestionario sobre programas de cribado

- Población diana
- Captación. (tipo, lugar)
- Método de cribado (tipo de prueba....)
- Cobertura.
- Fecha de inicio.
- Fuente de información demográfica poblacional.
- Responsable del programa. (SP, Servicios asistenciales)
- Recursos-Quien realiza la prueba. (específicos , estr.sanit)
- Documentación de soporte (soporte docum, evaluación)
- Sistema de información
- Sistema de garantía de calidad

Estado actual

- Recogida la información del anexo III y IV.
- Tres CCAA responsables de la primera revisión: Galicia, País Vasco, C. Valenciana.
- Revisión final por parte del grupo de trabajo.
- Pendiente presentación del informe en la Comisión de Salud Pública.

Actividades de cribado

- Detección Precoz de cáncer :
 - Cáncer de mama
 - Cáncer colorrectal
 - Cáncer de cérvix
- **Cribado neonatal:**

Hipotiroidismo congénito	Hipoacusia neonatal
Fenilcetonuria	Anemia falciforme y otrasHBs
Fibrosis quística	
MCAD	
Otros ECM	
- Cribado prenatal de defectos congénitos
 - Anomalías cromosómicas y Anomalías estructurales

cribado neonatal

Hipotiroidismo congénito

Hipoacusia neonatal

Fenilcetonuria

Fibrosis quística

Déficit de acetil CoA deshidrogenasa de cadena media

Anemia falciforme y otras HBs

Otros ECM

Cribado neonatal

Todas las Comunidades y Ciudades Autónomas tienen programas de cribado para:

- **Hipoacusia neonatal**
- **Hipotiroidismo congénito**
- **Fenilcetonuria**

Además

- Fibrosis quística, 14 CCAA+1 CiA.
- Déficit de Acetil Coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCAD), 8CCAA + 1CiA.
- Anemia falciforme, cuatro CCAA.
- Otras hemoglobinopatías, dos CCAA.

Cribado neonatal

CCAA ordenadas aleatoriamente

CCAA	Deficit de Aceil CoA deshidrogenasa de cadena media	Otros ECM	Fibrosis quística	Anemia falciforme	Otras Hbs
	No	No	Sí	No	No
	No	Sí	Sí	No	No
	No	Sí	No	No	No
	No	Sí	Sí	No	No
	No	No	Sí	No	No
	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	Sí	Sí	Sí	No	No
	Sí	Sí	Sí	No	No
	No	No	No	No	No
	Sí	No	Sí	Sí	No
	No	No	Sí	Sí	No
	No	No	No	No	No
	Sí	Sí *	Sí	No	No
	Sí	Sí	Sí	No	No
	Sí	Sí	Sí	No	No
	No	No	No	No	No
	No	No	Sí	No	No
	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	Sí	Sí	Sí	No	No

Alteraciones en el metabolismo y transporte de los aminoácidos (Aminoacidopatías).

Leucinosis (MSUD)
Homocistinuria (HCY)
Síndrome HHH
Tirosinemia tipo I (TYR I)
Argininaemia (ARG)
Hiperprolinemia (PRO) Tipo I
Hiperprolinemia (PRO) Tipo II
Hidroxiprolinemia
Hipermetioninemia
Cistinuria
Dibásico aminoaciduria
Cistationinemia
Alcaptonuria
Citrulinemia I
Histidinemia
Citrulolemia II
Ornithin transcarbamilasa (OTC)

- **Alteraciones en el metabolismo de ácidos orgánicos.**
 - Acidurias metilmalónicas (MMA)
 - Acidemia propiónica
 - Acidemia isovalérica
 - Acidemia glutárica tipo I
 - Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa
 - Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa
 - Deficiencia de isobutil-CoA deshidrogenasa (IBD)
 - Deficiencia de 2-metilbutiril CoA deshidrogenasa
 - Deficiencia mitocondrial de acetoacetil-CoA tiolasa
 - Aciduria arginosuccínica
 - Aciduria mevalonica
 - Deficiencia de malonil-CoA descarboxilasa
 - Hiperglicinemia no Cetósica
 - Déficit de biotinidasa.

Deficiencia de acil-CoA deshidroxenasa de cadena corta
Deficiencia de hidroxiacil-CoA deshidroxenasa de cadena larga
Deficiencia de Acil-CoA Deshidrogenasa cadena muy larga
Deficiencia de la proteína trifuncional (TPD)
Deficiencia múltiple de Acil-CoA-Deshidrogenasa
Deficiencia primaria de carnitina (CUD)

GOBIERNO DE ESPAÑA | MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Informe: cribado neonatal otros ECM

CCAA ordenadas aleatoriamente

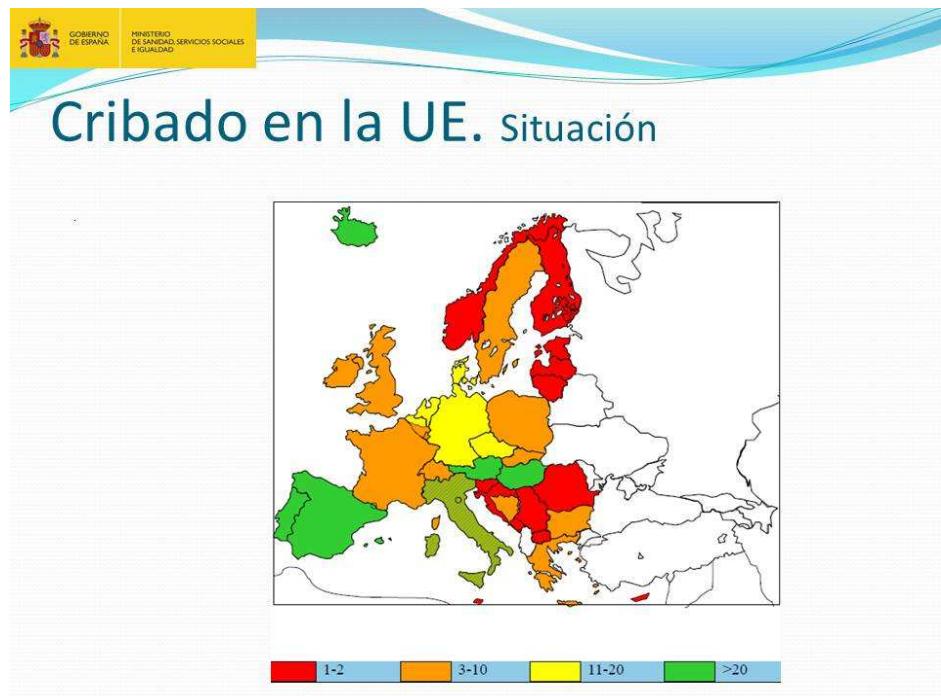
Cribado neonatal de Otros Errores Congénitos del Metabolismo

Nº enf.	Hsc (6)	AMTA (8+1)	AMAG (7+1)	GALT (3)	AMAO (4+1)	DB (2+1)
1	Si	No	No	No	No	No
24	Si	Si	Si	Si	Si	No
41	No	Si	Si	Si	Si	Si
22	Si	Si	Si	No	No	No
16	Si	Si	Si	No	Si	No
> 30	No	Si	Si	No	Si	Si
> 30	No	Si	Si	No	Si	Si
19	No	Si	Si	No	No	No
9	Si	Si	Si	Si	No	No
2	No	Si	No	No	No	No
1	Si	No	No	No	No	No

AMTA: Alteraciones en el metabolismo y transporte de los aminoácidos (Acidurias/acideñas orgánicas, aminoacidopatías).
 AMAG: Alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos (Alteraciones en el metabolismo de la Beta-oxidación mitocondrial).
 GALT: Galactosemia . DB: déficit de biotinidasa.
 AMAO: Alteraciones en el metabolismo de ácidos orgánicos (acidurias orgánicas).

GOBIERNO DE ESPAÑA | MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

	Sopporte documental	Evaluación	Sistema de información	Sistema de garantía de calidad
Hipotiroidismo Congénito (17+2)	12 (63%)	12 (63%)	16 (84%)	15 (79%)
Fenilcetonuria (17+2)	12 (63%)	12 (63%)	15 (79%)	14 (74%)
Fibrosis quística (14+1)	11 (73 %)	9 (60 %)	12 (80%)	10 (67%)
MCAD (8+1)	8 (89%)	5 (60%)	8 (89%)	7 (78%)
Anemia falciforme (4)	4 (100%)	2 (50%)	4 (100%)	4 (100%)
Hiperplasia suprarrenal congénita (6)	3 (50%)	3 (50%)	5 (83%)	5 (83%)
Otros Errores Congénitos del metabolismo (8+1)	7 (78%)	4 (44%)	5 (56%)	7 (78%)



Cribado en la UE

Alemania:

- · Hipotiroidismo congénito
- · Fenilcetonuria
- · Hiperplasia suprarrenal congénita
- · Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
- · Fibrosis quística
- · Acidemia glutárica Tipo I
- · Acidemia Isovalénica
- · Déficit de acetil CoA deshidrogenasa de cadena media
- · Déficit de acetil CoA deshidrogenasa de cadena larga
- · Déficit de acetil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga
- · Deficiencia de carnitina-palmitotransferasa de tipo I
- · Deficiencia de carnitina-palmitotransferasa de tipo II
- · Déficit de biotinidasa
- · Galactosemia clásica
- · deficiencia de UDP-galactosa 4-epimerasa

Cribado UE. EUNEBS (Network of Experts on Newborn Screening) *Primera línea*

Enfermedad	Número de CCAA
Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)	6
Fibrosis quística (CF)	15
Deficit de acetil CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD)	9
Anemia falciforme	4
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (Leucinosis, MSUD)	9
Acidemia glutárica tipo I (GA-I)	5
Galactosemia	3

GOBIERNO DE ESPAÑA MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Cribado UE. EUNEBS

Segunda línea

Enfermedad	CCAA
Déficit de biotinidasa	3
Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa tipo II (CPT II/CACT)	5
Acidemia glutárica tipo II	1
Déficit de hidroximetil glutaril CoA liasa (Acidura 3 hidroxi 3 metil glutárica) (HMG)	4
Déficit de holocarboxilasa sintetasa (Déficit múltiple de carboxilasas)	2
Homocisteinuria	6
Acidemia isovalerica	7
Deficiencia de beta ceto tiolasa (Deficiencia mitocondrial de acetoacetil-CoA tiolasa) (KTD)	3
Deficiencia de la 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)	6
Enfermedades lisosomales	Ninguna
Deficiencia 3-meti crotonil CoA carboxilasa	4
Tirosinemia tipo I y II	9
Déficit de acetil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)	5

GOBIERNO DE ESPAÑA MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

NHS National Institute for Health Research NIHR CLAHRC for South Yorkshire phg foundation making science work for health

Expanded newborn screening

A review of the evidence

Hilary Burton
Sowmya Moorthie
May 2010
www.phgfoundation.org

Recomendaciones “Informe sobre cribado en Europa”
(2006) European Observatory on Health Systems and Policies(CE, OMS..)

- **Estructura de coordinación** de programas de cribado a nivel nacional que establezca recomendaciones y evalúe programas.
- **Estricta adherencia** a los criterios
- **Uniformidad de acceso** entre diferentes regiones de un país y entre grupos socioeconómicos
- Promover **investigación científica de calidad** en la que basar las recomendaciones, especialmente respecto a nuevas tecnologías.

Futuro ???

- ¿Podemos establecer una estructura de coordinación y evaluación de los programas de cribado nacionales?
- ¿Con una garantía de adherencia estricta a los criterios que deben cumplir los programas de cribado?
- ¿Estamos dispuestos a promover la uniformidad en el acceso a la prestación en todas las autonomías y a todos los grupos socioeconómicos?

Agradecimientos:

- A representantes de las CCAAs y Ciudades Autónomas
- A Isabel Portillo, Lola Salas y Raquel Zubizarreta
- **Y especialmente a mi compañera M^a Vicenta Labrador**, cuyo trabajo y constancia ha sido imprescindible para desarrollar este trabajo.

Muchas gracias

Eskerrik asko

Cribado neonatal del déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD) en la CAPV

José Arena Ansótegui

Coordinador del Área de Base Gipuzkoa. Hospital Universitario Donostia.

Miembro del Consejo Asesor de Cribado Neonatal de la CAPV

La oxidación de los ácidos grasos facilita la cetogénesis hepática, una importante fuente de energía para los tejidos una vez que se han consumido los depósitos de glucógeno tras un ayuno prolongado o durante un período de necesidades energéticas aumentadas.

El acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) es uno de los enzimas implicados en la vía de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y es el responsable de la deshidrogenación inicial de los acil CoA con una longitud de 4 a 12 átomos de carbono.

Un defecto del MCAD conduce a un acumulo de ácidos grasos de cadena media y a una producción defectuosa de acetil-CoA que debería ser utilizado para la síntesis de los cuerpos cetónicos o a través del ciclo de Krebs formar agua y CO₂.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son la consecuencia de los efectos tóxicos de los metabolitos acumulados en el interior de las células y del déficit energético existente por no ser posible la activación de la gluconeogénesis, lo que puede provocar hipoglucemia hipocetósica, acidemia láctica e hiperamonemia.

La sintomatología es muy variada y va desde el coma hipoglucémico y el fallo hepático agudo o la muerte súbita, hasta permanecer asintomático si no ha presentado períodos de ayuno prolongado o estrés metabólico, y habitualmente los pacientes suelen permanecer asintomáticos en las intercrisis.

En el tratamiento de las crisis lo más importante es dar carbohidratos por boca o por vía IV, y la prevención de los síntomas se basa en evitar el ayuno prolongado incluso por la noche.

El diagnóstico analítico se apoya en la determinación de las acilcarnitinas plasmáticas y los ácidos orgánicos y las acilglicinas en orina, y puede ser confirmado determinando la β -oxidación y la medida de la actividad del MCAD en fibroblastos, e identificando las mutaciones del gen ACADM.

Se trata de una enfermedad autonómica recesiva con una incidencia esperada de 1/10.000 (1/6.400-1/46.000) RN y una tasa de heterocigotos de 1-2% de la población general de raza caucásica.

La MCADD cumple los requisitos para ser incluida en un programa de cribado neonatal, y se realiza determinando las acilcarnitinas en sangre mediante la espectrometría de Masas en Tándem (MS/MS), y también es susceptible de un diagnóstico genético prenatal y preimplantación.

En la CAPV el cribado del MCADD esta incluido en el Programa de Cribado Neonatal de enfermedades genéticas desde Febrero de 2.007 y los resultados obtenidos son los siguientes:

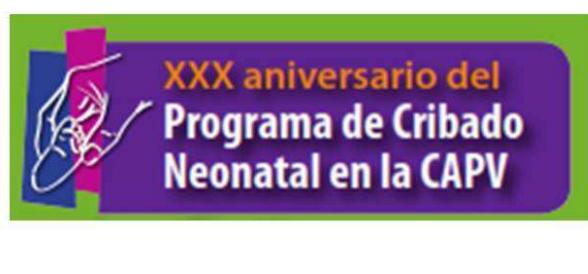
RN analizados hasta Dic. 2011: 86.860
Detectados: 2 Incidencia 1/43.430
Portadores: 2 Incidencia 1/43.430

El tamaño de la muestra analizada, todavía pequeño, no permite sacar conclusiones sobre la verdadera incidencia del problema en la CAPV.

Hipotiroidismo

Concepción Fernández

Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario de Basurto

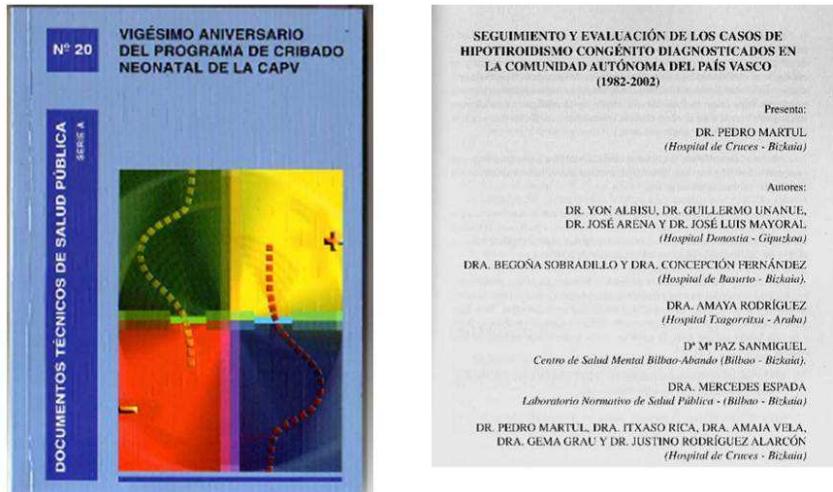


Seguimiento y evaluación de los casos
detectados en el programa(2002-2011)

HIPOTIROIDISMO CONGENITO



Dra Concepción Fdez Ramos
Bilbao, 22 mayo 2012



Bilbao, 4 octubre 2002

Grupo colaborador

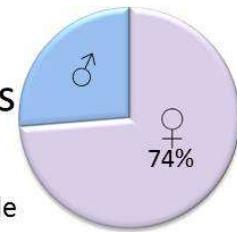


- Grau G, Martul P, Rica I, Vela A, Rodriguez Alarcón J, Rodriguez A (Hospital Universitario Cruces)
- Albisu Y , Unanue G, Arena J, Mayoral JL, Artola E (Hospital Universitario Donostia)
- Diez I, Martínez Ayucar M , Sarasua A (Hospital Universitario de Araba)
- San Miguel MP (Centro Salud Mental Bilbao)
- Espada M (Laboratorio Normativo de Salud Pública)
- Fernández C, Núñez J , Saitua G (Hospital Universitario Basurto)

Hipotiroidismo congénito



- Período estudio : 2002-2011
- Número de pacientes diagnosticados de hipotiroidismo congénito: 57
 - Se han excluido a los pacientes con diagnóstico final de Hipotiroidismo transitorio, Hipotiroidismo central, hipertirotropinemias asociadas a otras enfermedades (síndrome nefrótico congénito, Síndrome Beuren-Wiliams) detectados por el Screening metabolopatías
 - Con el Programa de seguimiento de función tiroidea del recién nacido prematuro se han diagnosticado dos pacientes de Hipotiroidismo congénito permanente . Test inicial normal.



Hipotiroidismo congénito



- Incidencia

	RN	Casos	Incidencia
Araba	26727	8	1/3340
Gipuzkoa	73207	18	1/4067
Bizkaia	106755	31	1/3443

Total CAPV (2002-2011)

1/3642

Hipotiroidismo congénito



- Evolución en la incidencia

1983-1991

• 1/4452

1992-2001

• 1/3821

2002-2011

• 1/3660

Hipotiroidismo congénito



- Distribución por Áreas de referencia

ÁREA DE REFERENCIA	CASOS (%) 2002-2011 10 años	CASOS (%) 1983-2001 19 años
Bizkaia I (H U Basurto)	17 (29,8 %)	17 (19,1%)
Bizkaia II (H U Cruces)	14 (24,6%)	36 (40,4%)
Gipuzkoa (H U Donostia)	18 (31,6%)	19 (21,3%)
Araba (H U Araba)	8 (14%)	17 (19,1%)

Hipotiroidismo congénito

EVALUACION CLINICA

CLINICA	%	%
Hernia umbilical	9	28
Hipotonía	5	17
Inactividad	2	19
Macroglosia	8,8	19
Piel moteada	2	19
Estreñimiento	5	16
Facies típica	2	17
Piel seca	3,5	12,5
Fontanela posterior >5mm	20	51
Alteraciones alimentación	3,5	12,5
Ictericia prolongada	31,6	37,5
NINGÚN SIGNO	38,5	27

Muestra 83-01

Muestra 02-11

Hipotiroidismo congénito

XXX aniversario del
Programa de Cribado
Neonatal en la CAPV

FUNCIÓN TIROIDEA

Edad	n	TSH µU/ml	T4 libre (ng/dl)
2º-3º día (test)	57	118±82 (10-272)	T4 total: 6,3±3,78 (1,4-16,5)
Retest *	57	276,4±211(19-851)	0,78±0,47 (0,22-2)
1 año	52	10,4±11,1 (0,14-48)	1,54±0,29 (0,84-2,4)
2 años	49	5,23±4,59 (0,03-20)	1,65±0,31 (1-2,44)
4 años	37	5,4±4,39 (0,3-20,9)	1,56±0,27 (1,16- 2,29)
8 años	12	2,9±1,46 (0,3-5,7)	1,57±0,38 (1,3-2,6)

* Día de retest: 7±2 (4-14)

Hipotiroidismo congénito



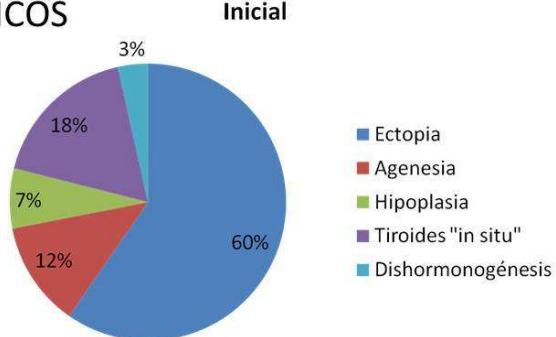
PRUEBAS IMAGEN

- GAMMAGRANIA Tc 99: 100%
 - 86% captación positiva
 - 63 % captación ectópica
- ECOGRAFIA TIROIDEA: realizada en el 60%

Hipotiroidismo congénito



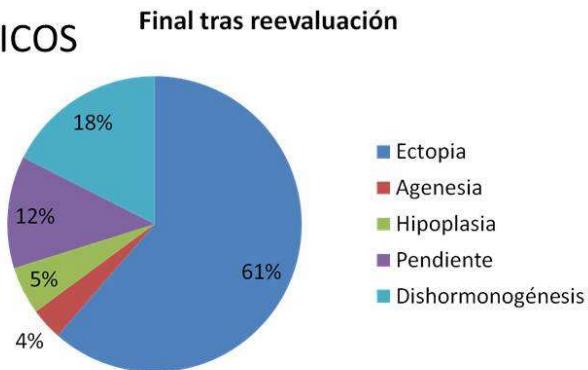
• DIAGNOSTICOS



Hipotiroidismo congénito



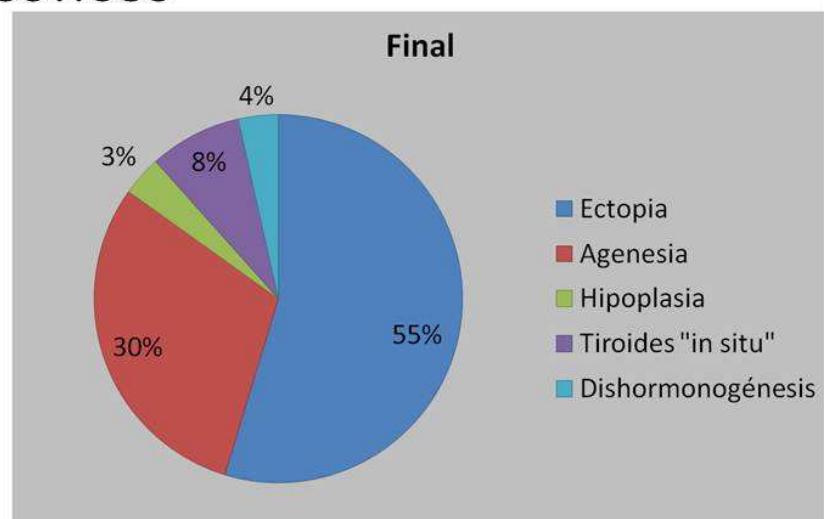
- DIAGNOSTICOS



Hipotiroidismo congénito (83-01)



- DIAGNOSTICOS



Fuente: XX Aniversario del Programa de Cribado Neonatal de la CAPV

Tratamiento



	Dosis de L-tiroxina	Día inicio
1983-1991	• 7,2 µg/kg peso/día	16,4 días
1992-2001	• 11,8 µg/kg peso/día	13,5 días
2002-2011	• $13,26 \pm 3,4$ (6-21,4)µg/kg peso/día	9 días (4-34)

Hipotiroidismo congénito



- CRECIMIENTO (SDS)

TALLA (n)	Media±DS	Rango
2 años (47)	0,35±1,07	-1,8 - 2,4
4 años (35)	0,145±1,15	-2,25 - 2,9
8 años (11)	-0,06±1,01	-1,9 - 1,3

Hipotiroidismo congénito



- COCIENTE INTELECTUAL

- Nº total de determinaciones :38
- 24 /56 tienen realizada al menos 1 determinación
(92% Cruces,39% Donostia, 29% Basurto,0% Araba)

Edad	n	Valor medio
1 año	8	101,6
2 años	15	102,3
3 años	2	103/100
4 años	8	104
6 años	2	101/88
8 años	2	83/99



- Se ha realizado por primera vez una evaluación de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) mediante el cuestionario KIDSCREEN a jóvenes de 8-18 años con hipotiroidismo congénito. Consta de 52 items sobre 10 dimensiones.
 - Permite identificar poblaciones de riesgo en términos de la salud subjetiva y sugerir intervenciones tempranas apropiadas al incluir el instrumento en la investigación de servicios sanitarios y en los informes de salud
 - *Las puntuaciones medias del instrumento KIDSCREEN se han estandarizado a una media de 50 y desviación estándar de 10.*



Ravens-Sieberer, U., Gosch, A., Rajmil, L., Erhart, M., Bruij, J., Duer, W., Auquier, P., Power, M., Abel, T., Czemy, L., Mazur, J., Czimbalmos, A., Tountas, Y., Hagquist, C., Kilroe, J. and the European KIDSCREEN Group. (2005). KIDSCREEN-52 quality-of-life measure for children and adolescents. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 5 (3), 353-364.

KIDSCREEN-52



Dimensiones:

- Bienestar Físico
- Bienestar Psicológico
- Estado de Ánimo y Emociones
- Autopercepción
- Autonomía
- Relación con los padres y Vida familiar
- Apoyo Social y Relación
- Ambiente Escolar
- Aceptación Social
- Recursos Económicos

KIDSCREEN-52



Resultados:

Evaluados n: 28

Dimensiones del Kidscreen	Media (DS)
Bienestar Físico	49,26 (8,19)
Bienestar Psicológico	53,77(8,63)
Estado de Animo y Emociones	49,55(10,62)
Autopercepción	48,23(7,83)
Autonomía	52,71 (10,9)
Relación con los padres y Vida familiar	50,07 (11,52)
Apoyo Social y Relación	52,46 (10,9)
Ambiente Escolar	49,31 (7,11)
Aceptación Social	45,56 (9,78)
Recursos Económicos	48,69 (10,28)

CONCLUSIONES



- La incidencia anual de hipotiroidismo congénito en la CAPV se mantiene estable en los treinta años de existencia del Programa de Cribado Neonatal
- Es más frecuente en mujeres; 3:1
- El hipotiroidismo congénito no influye en el desarrollo somático intrauterino.

CONCLUSIONES



- Los signos clínicos al nacimiento son escasamente evidentes. La puntuación en todos los casos es inferior a 4 puntos del Índice Letarte y están presentes en menor porcentaje en los casos de los últimos diez años
- La edad a la que se inicia el tratamiento ha ido disminuyendo en estos treinta años, con una media de 9 días en los últimos diez años. La dosis de inicio ha aumentado
- El crecimiento estatural ha sido normal

CONCLUSIONES



- El número de determinaciones de cociente intelectual es muy diferente en cada Área, en algunas no se realiza y en otras tan solo en una ocasión a cada paciente
- Los niveles de cociente intelectual están en rango de normalidad
- Las puntuaciones en calidad de vida medida mediante el cuestionario Kidscreen a los jóvenes de 8 a 18 años con hipotiroidismo congénito no difiere de las de la población general de esa edad

Seguimiento de pacientes con hiperfenilalaninemia

Javier de las Heras Montero

Médico Adjunto Metabolismo Infantil, Hospital Universitario de Cruces

La hiperfenilalaninemia se define como el aumento de la concentración del aminoácido fenilalanina en la sangre. Hay 2 grupos de enfermedades que van a producir hiperfenilalaninemia: la fenilcetonuria o PKU por sus siglas en inglés y, con mucha menos frecuencia, los defectos de síntesis o regeneración de la tetra-hidrobiopterina (BH4).

La fenilcetonuria es el error innato del metabolismo de los aminoácidos más frecuente, con una frecuencia en España de 1/20.000 recién nacidos. Previo a la puesta en marcha del programa de screening neonatal, la mayoría de los niños afectos desarrollaban un retraso mental profundo, pasando en muchas ocasiones su vida institucionalizados. Tres hitos importantes han marcado la historia de la fenilcetonuria como paradigma del diagnóstico precoz masivo en medicina. En primer lugar, en la década de 1930, AsbjornFolling identificó niveles elevados de fenilalanina como causa de déficit neuropsicológico en algunos pacientes. Posteriormente, en la década de 1950, Horst Bickel trató con éxito a pacientes afectos de fenilcetonuria con una dieta baja en proteínas. Por último, y no por ello menos importante, en la década de 1960, Robert Guthrie, microbiólogo estadounidense con una sobrina con retraso mental a causa de la fenilcetonuria, desarrolló un método diagnóstico adecuado para un cribado masivo. Desde entonces, el diagnóstico precoz asociado a una intervención temprana ha permitido evitar la discapacidad mental en la gran mayoría de pacientes.

La fenilcetonuria se produce a consecuencia de mutaciones en el gen de la fenilalanina-hidroxilasa (PAH), enzima que convierte la fenilalanina en tirosina, reacción para la que además se requiere el cofactor tetra-hidro-biopterina. Como consecuencia del defecto de fenilalanina hidroxilasa o de su cofactor BH4, se produce un aumento de fenilalanina en la sangre y el consecuente descenso en los niveles de tirosina (Figura 1). La fenilalanina cruza la barrera hemato-encefálica y produce un daño cerebral que condiciona la clínica de los pacientes. Aún no se conocen todos los mecanismos por los que se produce daño cerebral en los pacientes con fenilcetonuria; algunos de estos son: el efecto directo en las proteínas y neurotransmisores cerebrales, el estrés oxidativo, daño en la sustancia blanca y la alteración en la incorporación de aminoácidos neutros grandes en el cerebro por un mecanismo competitivo.

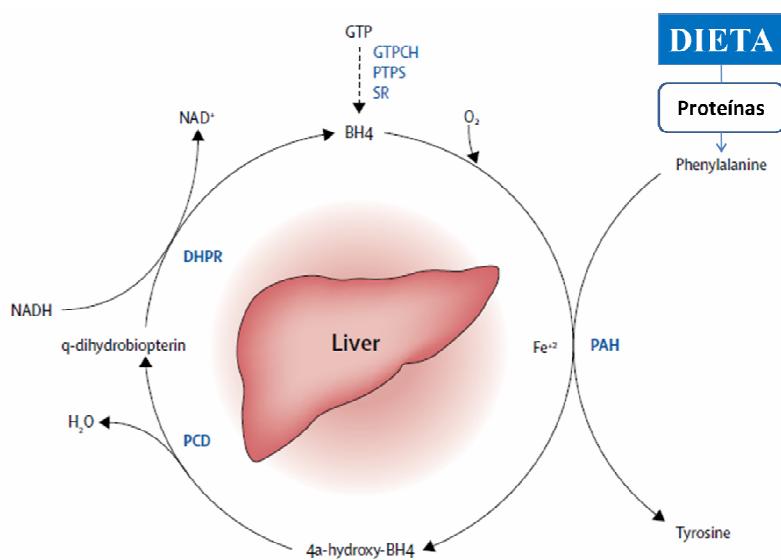


Figura 1: Ciclo metabólico de la hidroxilación de la fenilalanina.

Los defectos en el gen PAH se clasifican en función de los niveles de fenilalaninemia alcanzados. De este modo, el grado de la enfermedad puede variar desde la forma más leve, la hiperfenilalaninemia benigna en que los niveles plasmáticos no superan 600 µmol/L con una dieta libre, hasta la PKU clásica en que los pacientes presentan niveles de fenilalanina superiores a 1200 µmol/L, precisando una dieta estricta.

Antes de la puesta en marcha del programa de cribado neonatal, los pacientes se diagnosticaban cuando los pacientes presentaban síntomas. En la mayoría de las ocasiones el daño cerebral era irreversible, presentando retraso mental y síntomas neurológicos como convulsiones, ataxia y alteraciones en el comportamiento.

Los bajos niveles de tirosina, precursor de la melanina, hacían que clásicamente los pacientes PKU presentaran el cabello y los ojos claros.

La base del tratamiento consiste en una dieta limitada en proteínas naturales, que iniciada a los pocos días de vida previene la mayoría de las complicaciones neuropsicológicas. Sin embargo, la adherencia a la dieta es difícil de mantener, siendo en muchas ocasiones muy baja en la adolescencia sobre todo, y también en la edad adulta. El tratamiento con BH4 estimula la actividad de la fenilalanina hidroxilasa en aproximadamente un 20% de pacientes en los que aumenta la tolerancia a fenilalanina, permitiendo liberalizar la dieta en cierta medida en estos pacientes.

Mucho menos frecuente que las alteraciones en el gen PAH son los defectos de síntesis o regeneración de BH4, que representan alrededor del 2% de los casos de hiperfenilalaninemia. Además de estar afectado el metabolismo hepático con el consecuente aumento de los niveles de fenilalanina, también se encuentra alterada la síntesis de neurotransmisores en el sistema nervioso central. Por lo tanto en estos pacientes predominan los síntomas neurológicos como microcefalia, parkinsonismo, mioclonías, distonías...

Desde la puesta en marcha del programa de cribado de hiperfenilalaninemia en la Comunidad Autónoma Vasca hace 30 años, han sido derivados por este motivo 31 pacientes a la Unidad de Metabolopatías del Hospital Universitario de Cruces. Aún sin un diagnóstico etiológico, una vez confirmado el aumento de los niveles de fenilalanina se comienza una dieta restringida en proteínas naturales. Para ello se puede utilizar lactancia materna o una fórmula de inicio habitual, combinada con una fórmula exenta en fenilalanina y suplementada en tirosina, vitaminas y oligoelementos.

El diagnóstico diferencial de las hiperfenilalaninemias comprende la hiperfenilalaninemia transitoria (por inmadurez hepática transitoria, prematuridad, fármacos como el trimetoprim o patología renal), alteraciones en el gen de la PAH (hiperfenilalaninemia benigna, fenilcetonuria) o alteraciones en la síntesis o regeneración de BH4 (deficiencia de BH4, deficiencia de DHTR) (Figura 2).

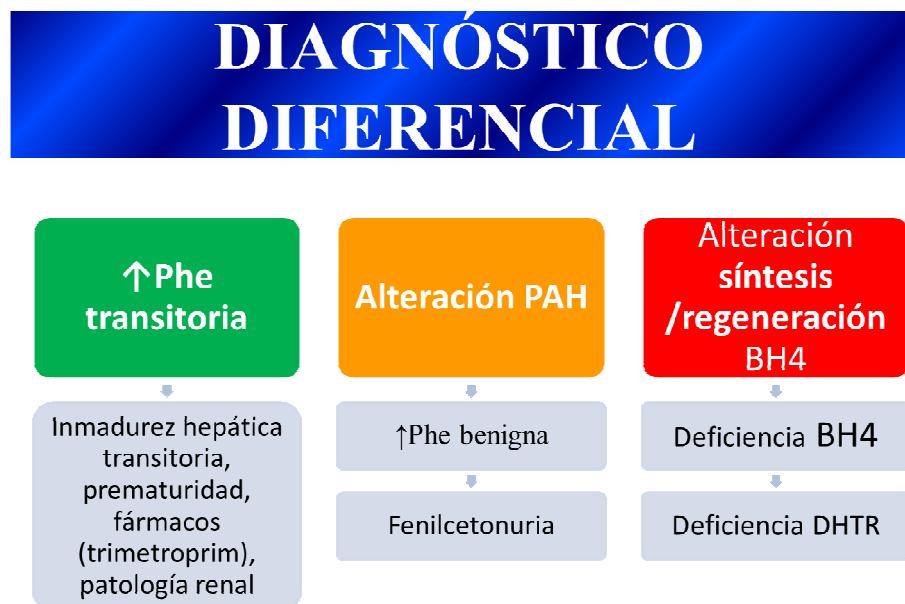


Figura 2: Diagnóstico diferencial de la hiperfenilalaninemia.

Para realizar el diagnóstico tendremos que apoyarnos en diferentes pruebas complementarias como son la determinación de pterinas en orina y de actividad de DHPR, genotipado del gen PAH y la prueba de sobrecarga de fenilalanina y prueba con BH4. Hasta la fecha hay 612 mutaciones descritas en el gen PAH. Dada la relación genotipo-fenotipo, la mutación nos puede ayudar a predecir la severidad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con BH4.

El objetivo final del tratamiento es evidentemente evitar los efectos neuropsiquiátricos de la enfermedad y para ello es fundamental mantener unos niveles adecuados de fenilalanina en sangre. Además, dada la dieta restringida que deben seguir estos pacientes, es preciso prevenir y/o tratar los déficits nutricionales (selenio, zinc, vitaminas, ácidos grasos esenciales) que puedan surgir.

Para ello se realiza un seguimiento clínico estricto, en el que es fundamental la monitorización los niveles de fenilalanina. El seguimiento también comprende la realización periódica de otras pruebas como la densitometría mineral ósea y seguimiento multidisciplinar con controles por parte de otros especialistas como neuropediatría.

De los 31 pacientes seguidos por hiperfenilalaninemia en nuestra unidad en los últimos 30 años, 1 caso corresponde a un defecto de BH4, 9 pacientes presentan hiperfenilalaninemia benigna y los 21 restantes presentan fenilcetonuria. De los pacientes afectos de fenilcetonuria, 4 corresponden a la forma leve, 10 a la moderada y 7 a la forma clásica. En la actualidad hay 7 pacientes en tratamiento con BH4 (Figura 3).

DIAGNÓSTICO

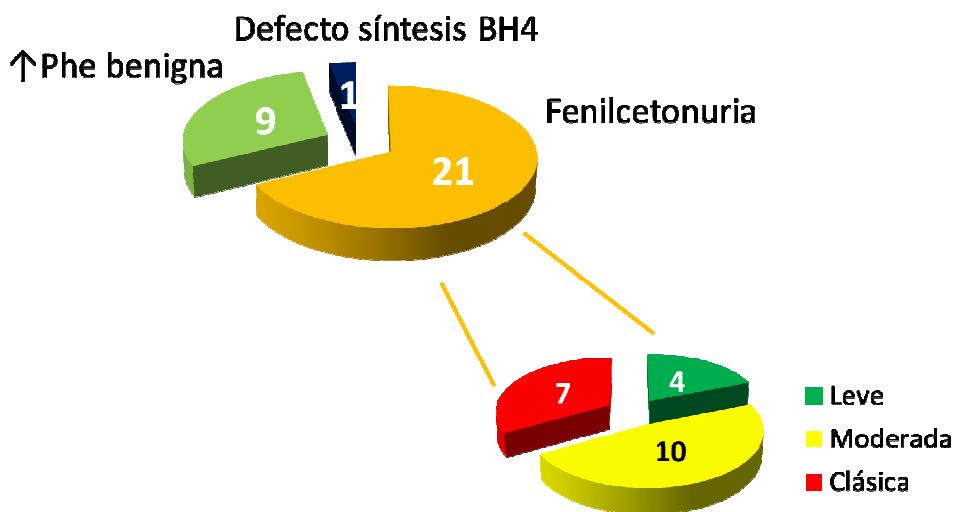


Figura 3: Diagnósticos de los pacientes derivados al Hospital Universitario de Cruces por hiperfenilalaninemia desde el programa de cribado neonatal.

En los pacientes con fenilcetonuria, comprobamos que el 28% presentaban osteopenia, y ésta era independiente de los niveles de calcio, fósforo, vitamina D y

fenilalanina. En cambio, comprobamos que los niveles de densidad mineral ósea estaban en relación con los niveles de ácidos grasos esenciales, lo que ratifica la necesidad de suplementación en estos pacientes.

Examinando la evolución de nuestros pacientes, podemos afirmar que desde la puesta en marcha del programa de cribado neonatal, el diagnóstico temprano y el tratamiento precoz ha supuesto una mejoría espectacular en la vida de estas personas, evitando el retraso mental y permitiendo desarrollar su potencial intelectual en gran medida.

Aún así es preciso recalcar la gran importancia del seguimiento estrecho de estos pacientes en una unidad especializada, para tratar los puntos de mejora (osteopenia, falta de adherencia al tratamiento en adolescentes...) y detectar otros que puedan surgir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Licher-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011;104, Supplement(0):S2-S9.
2. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *The Lancet* 2010;376(9750):1417-27.
3. Lage S, Bueno M, Andrade F, et al. Fatty acid profile in patients with phenylketonuria and its relationship with bone mineral density. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2010;1-9; DOI: 10.1007/s10545-010-9189-0.

Fibrosis Quística

Carlos Vázquez

Responsable de la Unidad de Referencia de Fibrosis Quística

Hospital de Cruces

Presidente de la Sociedad Española de Fibrosis Quística

Resultados preliminares del Programa : Fibrosis Quística

Carlos Vazquez Cordero.Unidad de Referencia de FQ de la CAPV
Hospital Universitario de Cruces



- ✿ El programa de cribado neonatal de la FQ comenzó en la CAPV el 17-2-2010
- ✿ Basándose en datos "históricos" de mutaciones presentes en la población vasca con FQ, se escogió el método "TIR1-DNA" por ser factible tener muchos menos falsos positivos que el método TIR1-TIR2
- ✿ De todos los pacientes con FQ nacidos en el País Vasco hasta la actualidad de los que disponemos datos genéticos, tan solo uno con FQ clásica habría sido negativo en el test genético usado en el Programa
- ✿ Sin embargo la mayoría de los falsos negativos en los programas de cribado neonatal se deben a valores de TIR-1 "bajos"

MÉTODO

1- Determinación de la concentración del Tripsinógeno inmunorreactivo

a las 48 horas de vida (TIR1) en muestra de sangre obtenida por punción

del talón y recogida en papel de filtro utilizado para el programa de cribado

neonatal de la CAPV.

- Previamente, se informó a las familias y se obtuvo consentimiento informado para la realización de la prueba genética en caso necesario

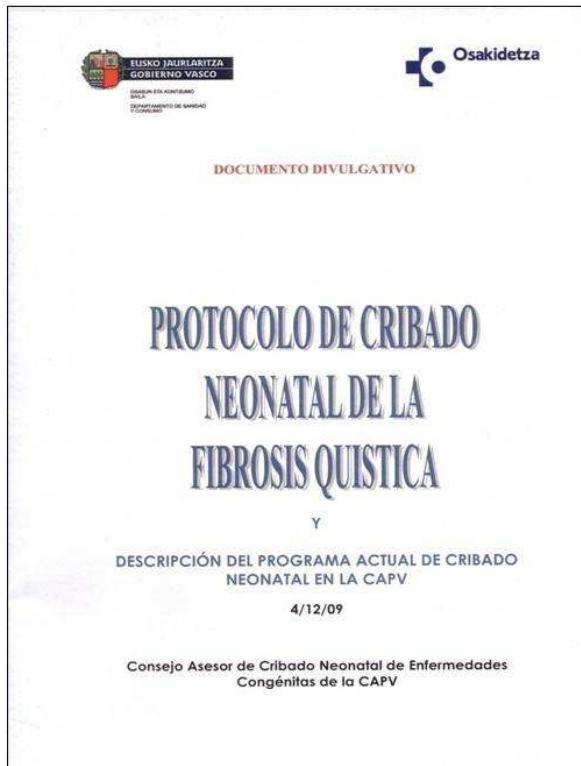
- El valor de corte se estableció en 65 ng/ml que deberían tener más del 0.5% de las muestras analizadas para minimizar el riesgo de falsos negativos.

MÉTODO

2- Las muestras con TIR1 elevada se estudiaron mediante PCR con el kit de 33 mutacionesde Abbott, con una cobertura del 86% para los alelos mutantes en la población vasca con FQ diagnosticada.

3- En caso de detectarse 1 o 2 mutaciones FQ, se informó a la familia que debían acudir a nuestra Unidad donde se realizó test de sudor.

- Si TIR1>100ng/ml, y no mutaciones, se obtuvo una TIR2 a los 21 días de vida y si > 40 ng/ml se realizó igualmente el test del sudor.





EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO

ANEXO 2.
CONSENTIMIENTO/DISENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO GENÉTICO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

A. INFORMACIÓN:

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria que se presenta aproximadamente en uno de cada 5.000 bebés recién nacidos. Afecta a la digestión y a los pulmones y se manifiesta porque esos bebés no tienen una buena ganancia de peso y padecen frecuentes infecciones respiratorias.

El diagnóstico a través del cribado neonatal hace posible que los bebés con fibrosis quística sean tratados precozmente con una dieta de alto contenido energético, medicinas y fisioterapia. Dicho tratamiento temprano ayudará a vivir una vida más larga y saludable.

Con este fin se obtendrá de su bebé una pequeña muestra de sangre para realizar una prueba, con el fin de determinar si existen indicios relativos a la enfermedad. Si el resultado de que su bebé dice positivo en el primer análisis, se realizará un segundo análisis, consistente en un estudio genético, para confirmar o descartar el resultado del primero. De ser así, éste se hará sobre la misma muestra de sangre que ya se obtuvo cuando estaba en la maternidad, antes del alta, por lo que no habrá que volver a extraer sangre de su bebé.

Somos conscientes de la inequidad que esta situación puede provocar, por lo que en caso de precisar un segundo análisis, los resultados se los notificaremos en cuanto se produzcan. En algunos casos se necesitan otras pruebas diagnósticas adicionales para llegar al diagnóstico definitivo.

De acuerdo con lo establecido en la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, solicitamos su consentimiento, para el caso de que sea necesario el segundo análisis mencionado.

B. DECLARO QUE:

- **Hoy comprendo la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.**
- Se me ha comunicado que todos los datos genéticos que se generen de este estudio sólo serán utilizados con fines médicos y científicos, en beneficio del bebé.
- **Ha sido informado/a de que se preservará la confidencialidad de las muestras según las regulaciones éticas y legales vigentes.**
- **Ha sido informado/a de que el uso y manejo de estos datos, se hará siguiendo los principios recogidos en la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.**
- **Ha sido informado/a por el médico/a de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.**

EN CONSECUENCIA, EN CALIDAD DE PADRE, MADRE, TUTOR, TUTORA (MARQUE lo que proceda)

D. /D^a D.N.I.

SI **NO**

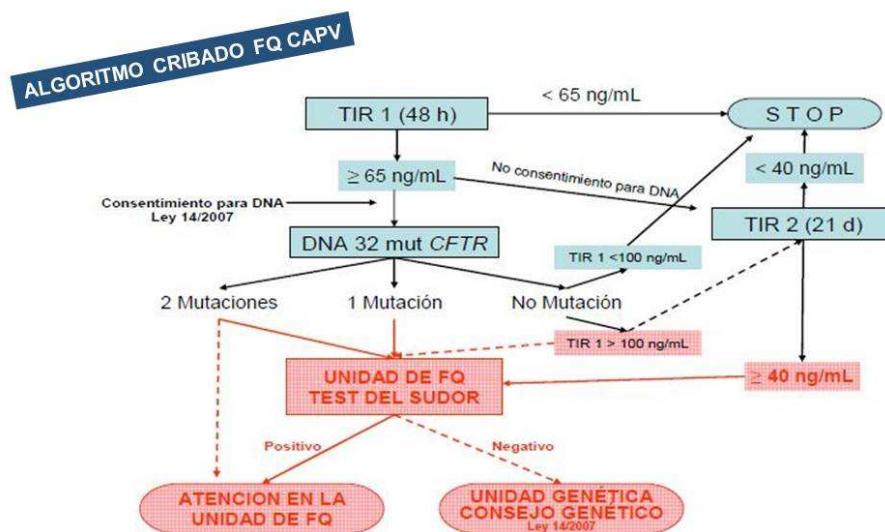
DOY MI CONSENTIMIENTO PARA OBTENER UNA MUESTRA DE SANGRE DE MI BEBÉ PARA REALIZAR UNA PRIMERA PRUEBA SOBRE LA FIBROSIS QUÍSTICA Y, EN EL CASO DE QUE FUERA NECESARIA, PARA REALIZAR UNA SEGUNDA PRUEBA GENÉTICA SOBRE LA MISMA ENFERMEDAD

Nombre y dos apellidos del hijo/a: _____

Fecha y lugar: _____ Firma: _____

Informo D. /D^a (Nombre y dos apellidos) en calidad de Firma: _____

Fecha y lugar: _____

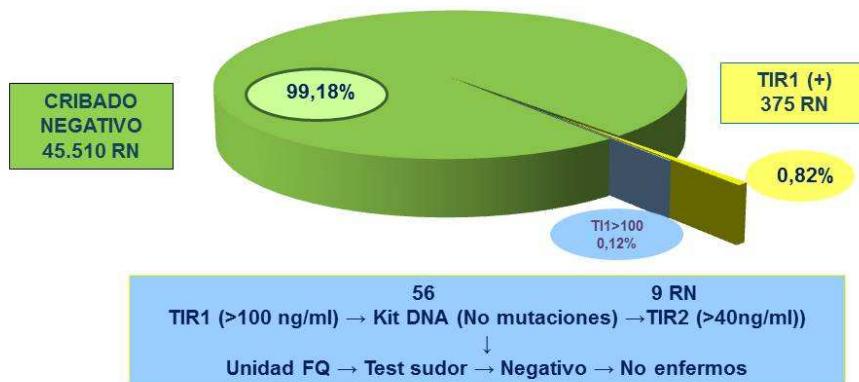


EN AZUL: FASE DE CRIBADO

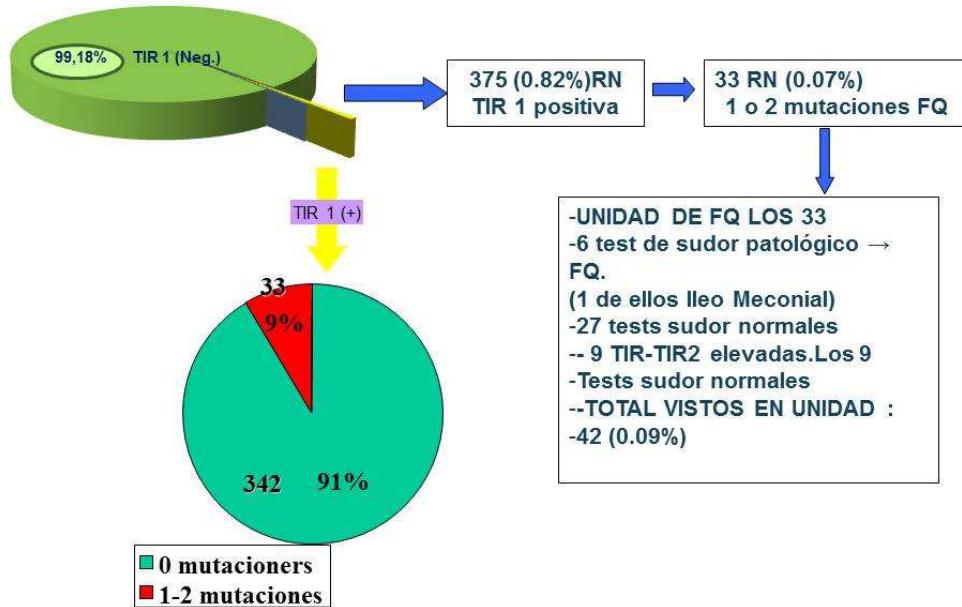
EN ROJO: FASE DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

RESULTADOS

En los primeros 25 meses, desde el 17 de Febrero de 2010 al 31 de Marzo de 2012, se ha realizado el cribado a 45.885 recién nacidos, de los cuales 375 tuvieron una TIR1 >65 ng/ml (0,82%) y 56 de ellos una TIR >100 ng/ml (0,12%).



RESULTADOS



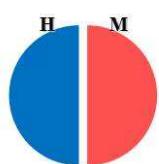
LA INCIDENCIA DE FQ EN EL CRIBADO ES
EN EL MOMENTO ACTUAL DE 1/7647

RELACION PORTADOPRES AFECTOS 4.5/1

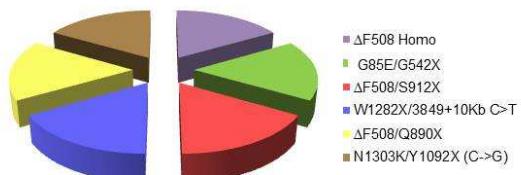
RESULTADOS

AFFECTOS

Sexo:



Genética:

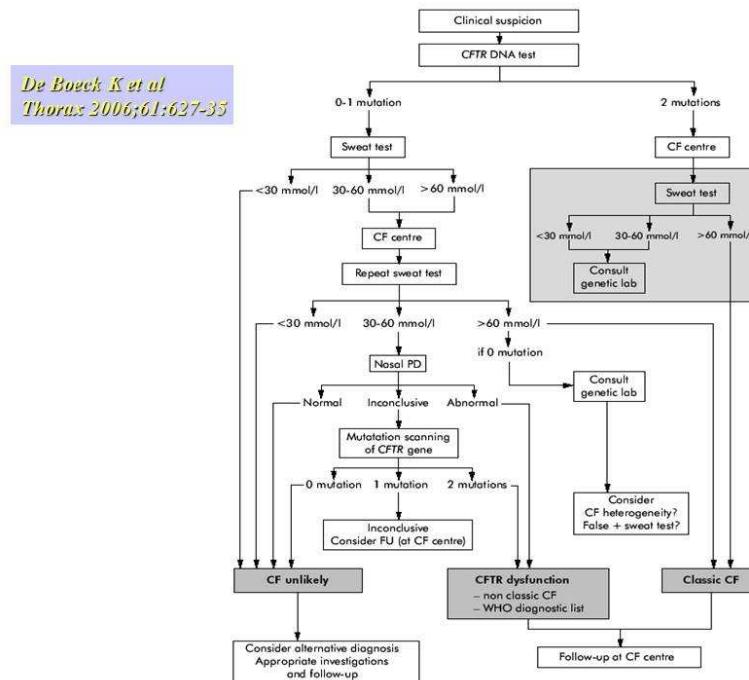
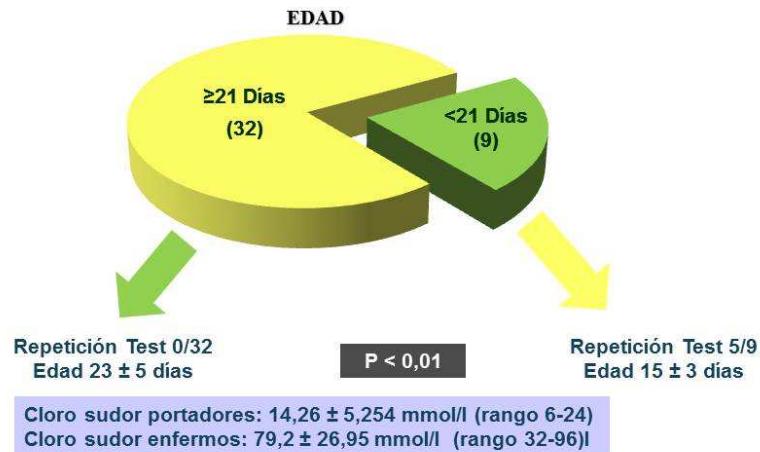


Territorio : Bizkaia 4, Alava 2

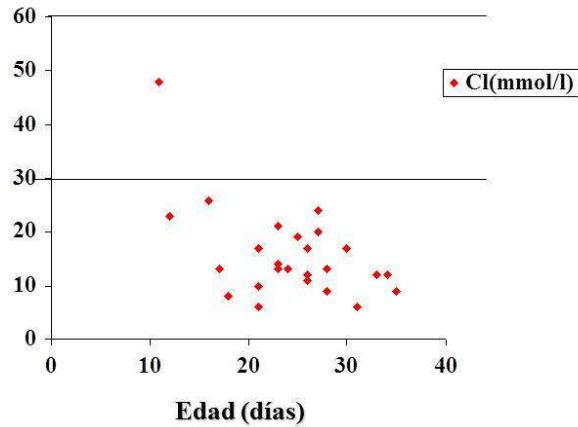
- ✿ En tres se detectaron ambas mutaciones. En los otros tres solo una, necesitándose estudio genético ampliado para la identificación de la otra
- ✿ Dos son suficientes pancreáticos. Ninguno tiene una variante “leve” de la enfermedad y todos tienen mutaciones asociadas a enfermedad pulmonar típica
- ✿ El estudio familiar permitió diagnosticar la enfermedad en la hermana de dos años de uno de los pacientes que tenía síntomas respiratorios y digestivos
- ✿ Tan solo los padres de uno habían notado síntomas (depositaciones anormales) y c consultado por ello

RESULTADOS

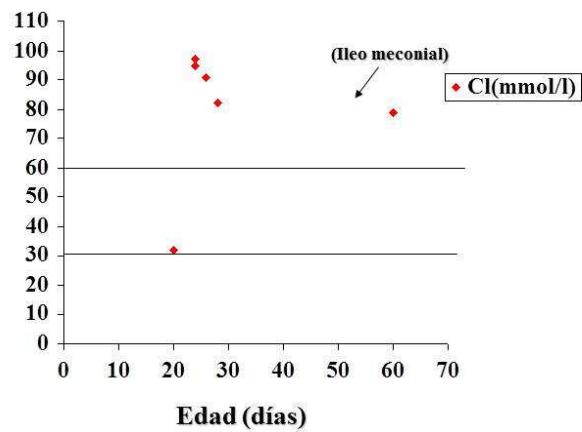
De los 41 pacientes (se excluye el ileo meconial) que acudieron a realizar test de sudor, en 5 se tuvo que repetir el test de sudor por muestra insuficiente (4), o resultado borderline (1)



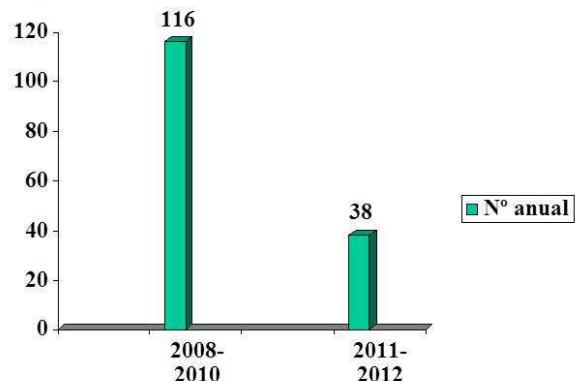
Cloro en sudor en portadores FQ vs edad en que se realizó el primer test que produjo una muestra de volumen suficiente



Cloro en sudor en pacientes FQ vs edad en que se realizó el primer test que produjo una muestra de volumen suficiente



Tests del sudor en niños de menos de 2 años en el Hospital de Cruces
(Incluidos los realizados a positivos cribado y sus familiares)



- ✿ La tasa de positivos de TIR 1 (0.8%) está en el rango recomendado (0.5-1%) para minimizar tanto los falsos negativos como los tests genéticos innecesarios
- ✿ La incidencia encontrada es similar a la encontrada en otras Comunidades e inferior a la de los países norteafricanos- La relación portadores/afectados es superior a la media de los programas europeos (4.5 vs 2.5)
- ✿ Era conocido no se debe realizar el test del sudor antes de las 2 semanas y en niños de < 2.5 kgs para minimizar los tests con volumen de muestra insuficiente
- ✿ Nuestros resultados sugieren que es preferible aplazarlo hasta las tres semanas , pues en ningun caso hemos tenido tests no valorables a partir de esa edad.El Cl en sudor además disminuye ligeramente a lo largo de las primeras 2-4 semanas de vida

**Incidencia de la FQ en programas de cribado
neonatal de distintas Comunidades Autonomas***

Comunidad	Nº RN	Incidencia
Cataluña	712597	1/5840
Castilla-León	186590	1/4339
Galicia	128465	1/7136
Baleares	99035	1/6602
Murcia	48392	1/5376

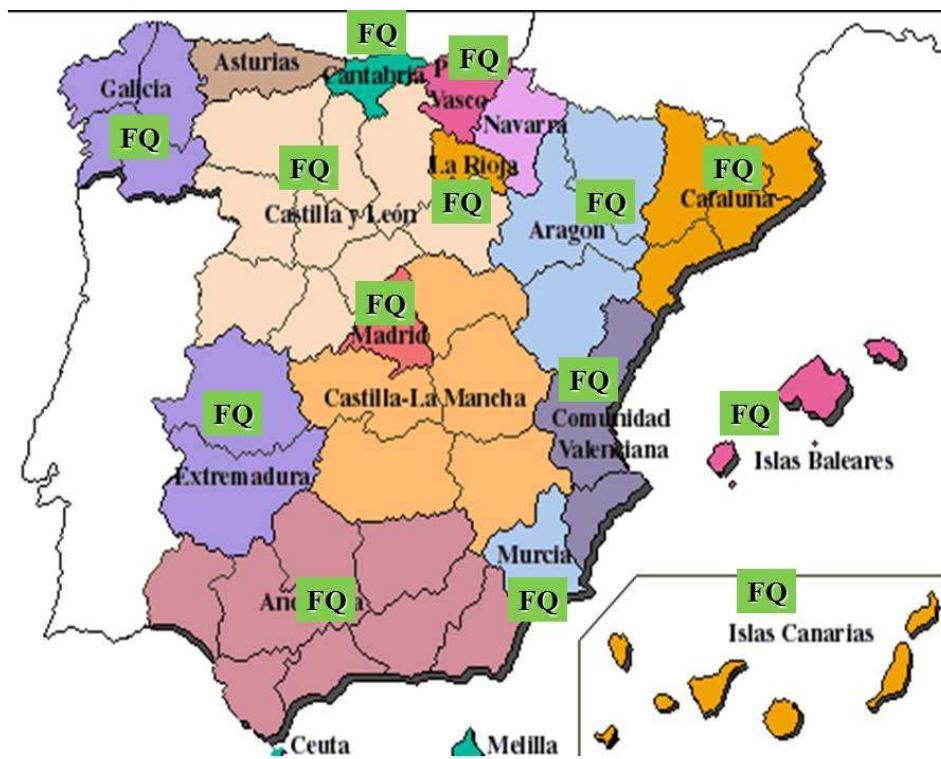
(ODeducido de la presentación)

* X Congreso Nacional de FQ. Barcelona. 12-14 Noviembre 2009

An Pediatr 2009 Supl 71 : 8-20

COMENTARIOS

- Consideramos el funcionamiento del programa muy satisfactorio.
- La incidencia de FQ econtrada es 1/7647 aunque este dato solo se debe considerar preliminar.
- De los 6 pacientes diagnosticados todos se encuentran con periodos largos libres de sintomas respiratorios salvo uno que ha precisado repetidos ingresos por cuadros bronquiales con intercurrencias virales



Equipo facultativo de la Unidad de FQ del Hospital de Cruces

- ◆ Amaia Sojo (Gastroenterología Pediátrica)
- ◆ Felix Baranda, Ainhoa Gomez, Beatriz Gómez (Neumología)
- ◆ Jorge Barrón, Jose Luis Hernández ,Elena Urra(Microbiología)
- ◆ Arantxa Pacho(Inmunología), M Asunción Lopez Aristegui (Genética Clínica)
- ◆ Miren Sasieta, Ana Samper, (Bioquímica)
- ◆ Amaia Gorostiza,Amaia Lahita,Joaquina Prieto (Rehabilitación Respiratoria)
- ◆ Itxaso Rica, (Endocrinología Pediátrica),Iñaki Goikolea (Endocrinología)
- ◆ Carlos Vázquez, Mikel Santiago,Nagore Martinez (Neumología Pediátrica)

¡MUCHAS GRACIAS !



Revisión del 1er año del cribado neonatal universal, para la Enfermedad falciforme (HbS), tras ser implantado en la CAPV

*Aurora Navajas
Hospital Universitario Cruces Baracaldo, Bizkaia*

Introducción

Cuando se heredan las dos copias una de cada progenitor de un gen mutado para la cadena beta de globina se origina la enfermedad falciforme. Esta mutación consiste en la sustitución del aminoácido glutámico original por valina GAG-GTG en la posición 6 de la cadena beta de globina y da lugar a la Hemoglobina S.

La enfermedad falciforme es una de alteraciones autosómicas recesivas más comunes en el mundo. Alrededor del 8% de la población negra de América son heterocigotos y por lo tanto adquieren el rasgo falciforme, y 1 de cada 600 es homocigoto y presenta la enfermedad (1). Se estima que en determinadas regiones de África sub-sahariana un alto porcentaje es heterocigoto y alrededor del 1 al 4% de niños nacidos presentan la enfermedad. Estos datos se obtienen de enfermos adultos que precisan control por hipertensión de la arteria pulmonar que conduce a una mortalidad alta.

En la fisiopatología de la enfermedad falciforme merece que destaquemos que la Hemoglobina S en situaciones de hipoxia del sujeto, forma polímeros que hacen que el eritrocito se vuelva rígido, altere su forma y estructura de membrana y al pasar la sangre por los vasos de menor calibre produzca fenómenos de hemólisis y oclusivos. A mayor grado de polimerización de Hb S y de la duración de la concentración intracelular de HbS en los eritrocitos, mayor severidad y gravedad de los fenómenos citados. La presencia de Hb Fetal en los eritrocitos reduce e inhibe la polimerización de HbS y el mantener niveles elevados de Hb F forma parte del tratamiento de los pacientes.

Las complicaciones de la enfermedad son múltiples (crisis oclusivas dolorosas, síndrome torácico que se confunde a veces con neumonía, dado que los procesos infecciosos respiratorios son más comunes en la atención primaria tanto del niño como del adulto, vasculopatías progresivas, fallo renal crónico, infartos hemorrágicos e isquémicos cerebrales y en otros órganos, necrosis avascular ósea, aunque los datos de la mortalidad del enfermo adulto se deben a episodios de síndrome torácico agudo, hipertensión pulmonar y fallo cardíaco que pueden ser prevenidos en muchos casos).

El conocimiento de que la enfermedad existe en nuestro país es cada vez más evidente y la detección precoz en poblaciones de riesgo, inmigrantes sobre todo de América y África se facilita gracias al cribado neonatal universal que se implantó inicialmente en Madrid. Con posterioridad se crea un registro de Anemia Falciforme con la elaboración de una guía para mejor diagnóstico y seguimiento de los pacientes por el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas SEHOP, en el cual los hospitales registran los enfermos y su seguimiento periódicamente.

Finalmente el cribado universal de Enfermedad Falciforme se implanta en la Comunidad Autónoma del País Vasco en Mayo de 2011. A pesar de las dificultades

encontradas creemos que gracias a esta iniciativa, se pueden prevenir y tratar mejor las complicaciones en los niños homocigotos y realizar un consejo genético educacional a las familias en los heterocigotos y además contribuir a la educación continuada del personal sanitario, evitando ingresos y tratamientos innecesarios y optimizando en general, los recursos existentes para estos niños afectados en la CAPV.

Metodología

A instancias de Salud Pública y de los miembros del Consejo Asesor del Cribado Neonatal de Metabolopatías se incluye en el mismo el cribado de las Hemoglobinas dado el número creciente de afectados en la CAPV.

La extracción de la sangre del talón del Recién Nacido se realiza según normativa del cribado de metabolopatías durante la estancia en el hospital

El laboratorio de Salud Pública realiza el cribado mediante técnica de cromatografía líquida por HPLC que detecta las bandas de Hemoglobina del neonato.

Se añade a la base de datos previa que proporciona los cribados positivos, la identificación de la madre, su domicilio, teléfono de contacto y fenotipo obtenido del cribado de sangre de talón del recién nacido.

Se crea un grupo de trabajo para analizar los resultados del cribado y establecer la estrategia de información y seguimiento a familias y afectados. Forman parte del grupo neonatólogos, pediatras y hematólogos de las 4 áreas hospitalarias que centralizan el mayor número de partos (hospitales de Basurto, Cruces, Donostia y Txagorritxu) y que se encargarán del seguimiento de los cribados con resultado positivo.

Cada área es flexible para diseñar la estrategia de acuerdo a sus recursos.

En el área 2 que pertenece al Hospital Universitario de Cruces la estrategia se ordena en los siguientes pasos:

1) La secretaría del cribado notifica por correo electrónico los resultados obtenidos de salud pública periódicamente a los pediatras implicados en el estudio.

2) Los pediatras contactan directamente con la familia de tres maneras:

directamente en las plantas de maternidad o en la Unidad Neonatal si el niño está ingresado

contacto por teléfono al pediatra en el centro de Salud correspondiente

por teléfono a la familia para que contacte con el pediatra o directamente con el hospital con la consulta de hematología pediátrica para el seguimiento

3) El seguimiento se realiza en las consultas específicas de hematología

Se realiza una electroforesis en todos los casos hacia el 6º mes de vida del niño con rasgo falciforme, para comprobar cambio de fenotipo una vez disminuye la banda de Hemoglobina Fetal que puede persistir fisiológicamente hasta los 200 días de vida. Asimismo se descartan falsos positivos de cribado y se confirman otras bandas anormales de Hb asociadas. (tabla 1). Como información a incluir en la historia del niño se completan los datos demográficos y país de procedencia de los padres.

En esta visita se realiza además de la electroforesis del niño la de ambos progenitores, si no se hubiera realizado con prioridad. Se realiza el consejo genético y se da información a la familia sobre el seguimiento con los resultados obtenidos.

En los pacientes homocigotos (cribado con Fenotipo FS) la visita de inicio se realiza hacia el 3º mes de vida, y se registra el caso e incluye en el protocolo de seguimiento recomendado en la Guía de Enfermedad Falciforme de la SEHOP. Se recomienda la profilaxis con Penicilina y la vacunación contra el Neumococo y se programan los estudios analíticos y la cita de continuación, que puede hacerse en colaboración con las visitas de salud y vacunaciones del niño programadas por el pediatra de atención primaria al que se contacta previamente según los casos.

En los niños heterocigotos (Cribado con Fenotipo FAS), finaliza el seguimiento con un informe de los resultados y entrega de la hoja informativa diseñada en la SEHOP y pasan a control habitual del pediatra.

Resultados:

Como se desglosa en la tabla por áreas hospitalarias, se han analizado un total de 20.329 muestras de cribado desde Mayo de 2011 hasta Abril de 2012. Pertenecen a los nacidos en 2011 un total de 13.397 y a los nacidos desde Enero hasta el 30 de Abril de 2012 un total de 6.932 cribados positivos.

La distribución de portadores heterocigotos totales es de 17 en Cruces, 14 en Basurto, 50 en Guipúzcoa y 16 en Alava, en total 97 casos. Se han obtenido 2 casos de homocigotos en cada área que representan un total de 8 que sumados a los heterocigotos suponen un total de incidencia de la enfermedad del 8,4%.

FENOTIPO Hb POSITIVO

AREA BASE	TOTAL FAS 2011- 2012	FS 2011- 2012
1-CRUCES	9 - 8	2 - 0
2-BASURTO	7 - 7	1 - 1
3-GUIPUZCOA	44 - 6	0 - 2
4-ARABA	12 - 4	1 - 1

Registro Nacidos CAPV (metabolopatías) MAYO 2011-ABRIL 2012

Nacidos Vivos totales: analizados 2011: 13.397 y 2012: 6932

Resultados Hospital de Cruces:

País de procedencia

Africa: Nigeria en 3 (incluidos los padres de los dos FS del cribado), Camerún 2, Guinea 2, Marruecos 1, Mali 1, Congo 1, Senegal 1

América: Salvador 1, Honduras 1, Ecuador 1, Colombia 1, Brasil, 1, USA 1

España 1, Desconocido 1 (ovodonación)

Electroforesis del cribado positivo y familia:

En 13 de los casos (incluida la ovodonación), el resultado de la electroforesis es compatible con el fenotipo del cribado, excepto en 1 caso que en el cribado consta como FS y en la electroforesis realizada a los 3 meses de vida del niño presenta persistencia de Hb fetal con sólo Hb S de 1,3%, (pendiente repetir electroforesis al 6º mes de vida); el resto de electroforesis corresponden a 11 portadores (FAS por cribado) y 1 homocigoto (FS en cribado).

Pendientes de electroforesis 6 niños por no haber cumplido los seis meses de edad.

De los 13 casos falta completar la electroforesis a los padres en 1 caso (tenemos la de la hermana que es portadora)

La electroforesis del verdadero homocigoto FS por cribado es Hb F: 38,7%, Hb A2: 1,9% y HbS: 59% continúa en seguimiento ambulatorio

La electroforesis del falso positivo FS por cribado es Hb F: 43,7%, HbA: 54,6% y HbS 1.3% (pendiente confirmar con electroforesis al 6º mes)

Enmiendas:

Con la experiencia se han ido realizando cambios en la estrategia de contacto inicial y de seguimiento por varias razones que detallamos.

Para la cita por carta en la que se incluían los volantes a realizar por padres y niño, se han encontrado casos en que los padres no podían leer las instrucciones por desconocimiento del idioma y por falta de personal administrativo para tal cometido.

Hemos encontrado cambios de domicilio y cambios de teléfono móvil aunque la mayoría de los contactados responden a los mensajes.

En cuatro ocasiones se ha cambiado el nombre de los neonatos por motivos tradicionales del país (la 1ª semana no se les adjudica el nombre definitivo por creencias religiosas) y por lo tanto se produce duplicidad de historias clínicas y dificultades de búsqueda.

La colaboración de los pediatras también ha sido irregular; prefieren en algunos casos que los volantes, etc se entreguen en el hospital.

Comentarios:

Las madres piensan que el cribado se realiza para la búsqueda de enfermedades que entrañan retraso mental por lo que muestran reticencias y miedo.

Hemos encontrado dificultades para completar el estudio familiar (padres ausentes).

En el caso de ovodonaciones es aconsejable y debe recomendarse una electroforesis previa de los donantes para evitar la transmisión del fenotipo anormal

(a propósito de un caso con electroforesis normal en ambos padres y fenotipo FAS en el cribado del hijo).

En el caso de la adopción de lactantes de áreas geográficas con prevalencia de Enfermedad Falciforme se debe incluir la electroforesis de la Hemoglobina para prevenir y tratar adecuadamente a los homocigotos.

Se ha observado una disminución de cribados positivos en los dos últimos meses que puede ser transitoria o bien explicada por regreso de inmigrantes a su país o a otra comunidad como es habitual por motivos de trabajo.

Pensamos que el registro nacional puede mejorar el seguimiento de estos casos en los diferentes hospitales de la red.

Referencias

- MT Gladwin, E Vichinsky. Mechanisms of Disease. Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. Review article. N Engl J Med 2008;359:2254-65.
- Aliyu ZY, Gordeuk V, Sachev V, et al. Prevalence and risk factors of pulmonary artery systolic hypertension among sickle cell disease patients in Nigeria. Am J Hematol 2008;83:485-490.
- Noguchi CT, Schechter AN, Rodgers GP. Sickle cell disease pathophysiology. Baillieres Clin Haematol 1993;6:57-91.
- Noguchi CT, Rodgers GP, Serjeant G, Schechter N. Levels of fetal hemoglobin necessary for treatment of sickle cell-disease. N Engl J Med 1988;318:96-9.
- Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med 1994;330:1639-44.
- Kato J, Nnyek were C, I adwi n T. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: relevance in children. Pediatric Hematol Oncol 2007;24:159-70.
- Paoloni-Giacobino A. Prenatal diagnosis for sickle cell disease: example of difficult counseling strategy. Genet Couns 1998; 9:159-160.
- Kmietowicz Z. Sickle cell screening makes genetic counselling everybody's business. BMJ 2006;332: 570.
- Farrell MH, La Pean A, Ladouceur L. Content of communication by pediatric residents after newborn genetic screening. Pediatrics 2005;116:1492-8.
- Montalembert M, Bonnet D, Lena-Russo D, Briard ML. Ethical aspects of neonatal screening for sickle cell disease in Western European countries. Acta Paediatr 2005;94:528-30.

Wilson RE, Krishnamurti L, Kamat D. Management of sickle cell disease in primary care. Clin Pediatr 2003;42:753-61.

Finn A, Booy R, Moxon R, et al. Should the new pneumococcal vaccine be used in high-risk children? Arch Dis Child 2002;87:18-21.

Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátrica de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas SEHOP-2010.

Tabla 1: Diagnóstico diferencial para síndromes de células falciformes (Guía SEHOP).

SÍNDROME	GENOT IPO	NEONATO	bA	bS	bF@	bA2* *	bC	b	CM
Homocigoto	SS	FS		0-95	-25	3,5		-9	0-100
Falciforme-β talasemia	Sβ0	FS		0-92	-15	.5- 7.0		-10	0-75
Falciforme-HbC	SC	FSC		5-50	-5	*	5- 50	-15	0-85
Falciforme-β+ talasemia	Sβ+	FSA 0 FS*	-30	5-90	-10	.5- 6.0		-15	0-80
Rasgo falciforme	AS	FAS	0-60	5-45	2	3.5\$		2-15	0-94
Normal	AA	FA	5-98		2	3.5		2-15	0-94

Las cifras de HbA, HbS, HbF, HbA2 y HbC se expresan en %, las de Hb en g/dL y son valores del adulto, y VCM denota volumen corpuscular medio y se expresa en fl (sus valores pueden ser menores si coexiste alfa talasemia).

β 0 indica mutación talasémica con ausencia de β globina.

β+ indica mutación talasémica con reducción (pero no ausencia) en la producción de β globina.

*La Hb A a veces en el neonato es insuficiente para detectarla.

** La cantidad de HbA2 no puede medirse adecuadamente en presencia de HbC ni HbS.

@ En casos raros de Hb SS el nivel de Hb F puede ser bastante alto a causa de la confusión con la entidad HbS-Persistencia Hereditaria Pancellular de HbF (S-HPFH), una enfermedad benigna que habitualmente no se asocia con anemia ni vasooclusión.

“Más” no es igual que “mejor”. Desafíos científicos, éticos y sociales que habrá que afrontar en el cribado neonatal en la era de la medicina genómica.

Dra. Teresa Pampols Ros

Sección de errores congénitos del metabolismo - Institut de Bioquímica Clínica.

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínico y Provincial de Barcelona y CIBERER

Vicepresidente de AECNE (Asociación Española de Cribado Neonatal)

En esta exposición, después de una introducción a la era de la medicina genómica y a sus desafíos científicos, éticos y sociales, se analiza el cribado neonatal como herramienta de salud pública. A continuación se plantea como abordar las complejas cuestiones que suscitan los cribados de población, incorporando la deliberación ética a la toma de decisiones en salud pública y al diseño de los programas. Finalmente, bajo el lema “Mas y Mejor” se reflexiona sobre la sostenibilidad de los programas de cribado neonatal.

1. UNA INTRODUCCIÓN A LA ERA DE LA MEDICINA GENÓMICA Y A SUS DESAFÍOS CIENTÍFICOS, ÉTICOS Y SOCIALES

El 14 de abril de 2003, Francis Collins, Bill Clinton y Craig Venter, anunciaron que se había completado la secuenciación del genoma humano y su secuencia fue depositada en bases de datos públicas y universalmente accesibles. Desde entonces los conocimientos y tecnologías genómicos invaden todos los campos de la medicina y de la investigación biomédica.

Durante las últimas décadas, el crecimiento exponencial de conocimientos genéticos ha tenido un papel importante en los cuidados de los pacientes con raras enfermedades monogénicas pero un papel pequeño en la atención sanitaria de la población general, se espera que en el siglo XXI el conocimiento del genoma completo contribuya también a un mejor manejo de las enfermedades comunes de la vida adulta.

Al moverse la tecnología genómica del laboratorio a los cuidados de salud emergen oportunidades, pero también aspectos complejos que plantean desafíos y confrontarán a los profesionales con la responsabilidad de hacer un uso apropiado de la información genómica para mejorar la salud humana (1).

Los conocimientos basados en el genoma prometen una “medicina genómica” Personalizada, Predictiva, Preventiva y Participativa (la llamada medicina de las 4 P). Persiguiendo la eficiencia en los cuidados preventivos y personalizados, la medicina genómica empuja los límites de la obtención de datos lo mas precozmente posible, en el momento del nacimiento o quizás incluso antes, durante el período prenatal.

La tecnología basada en el ADN, así como otras tecnologías genéticas tienen el potencial de expandirse ilimitadamente (2) (3) y la carrera por el genoma a 1000 \$ está en su apogeo. La secuenciación completa del genoma es ya técnicamente factible en muestras fetales obtenidas prenatalmente mediante procedimientos invasivos (4) e incluso en ácidos nucleicos fetales circulantes en sangre materna (5) (6) y por supuesto en las muestras de sangre seca del cribado neonatal (7) (8) (9).

Otra cosa distinta, son los costos del manejo de la ingente información que se obtiene, las conclusiones que se derivan, cuales y como se informarían y que repercusiones tendrían sobre la toma de decisiones acerca del destino del feto o en el bienestar del recién nacido.

Las tecnologías de secuenciación masiva plantean interesantes reflexiones éticas, como la dificultad de un consentimiento realmente informado; el principio de la proporcionalidad, ya que la importancia moral de lo que se pretende conseguir debe sobrepasar cualquiera de las desventajas, por lo tanto su financiación con fondos públicos plantearía cuestiones morales de acceso, financiación y proporcionalidad; los derechos del niño (autonomía, privacidad, derecho a no saber), puesto que proporcionan resultados predictivos y el derecho de los padres a obtener información sobre el fondo genético del feto o del niño no es ilimitado ni incondicional (10) (11).

En el contexto social actual cabría destacar además, el ofrecimiento por parte de compañías privadas directamente al consumidor de pruebas genéticas y cribados genéticos; lo que quizás podríamos denominar un cierto “voyeurismo genético” y la idea de la medicina para satisfacer deseos.

Nuestra sociedad es de “alta velocidad” y el deseo de beneficios comerciales combinado con la creencia de que el conocimiento es poder, genera un fuerte imperativo tecnológico del que es difícil apartarse (“si podemos hacerlo debemos hacerlo”) y es posible que algunos padres vean (erróneamente) como equivalente a autonomía en la elección de opciones lo que en realidad es consumismo.

En el cribado prenatal, muchos padres tienen el deseo de saber todo lo que puedan acerca de los cromosomas de sus hijos. Las posiciones basadas en el mayor ejercicio de la autonomía parental, favorecen el derecho de los padres a un acceso casi ilimitado a la información acerca de su feto. La posición “pro-derecho a la vida” se opone en cambio a todo cribado prenatal.

En el cribado neonatal, a nivel social cabe destacar, la presión de las compañías tecnológicas y los laboratorios; el papel proactivo de las asociaciones de padres/pacientes con el consiguiente debate sobre la noción de de beneficios, aceptando beneficios clínicos mas limitados o considerando suficientes beneficios que no son objetivos primarios del cribado, como obtener información útil para la toma de decisiones reproductivas o el evitar la llamada “odisea diagnóstica”.

El conocimiento basado en el genoma nos puede enseñar que la perfección genética no existe y además es inalcanzable. Los seres humanos compartimos el 99% del genoma; $\geq 78/1.000$ nacidos vivos puede manifestar un trastorno genéticamente determinado antes de los 25 años (12) y todos llevamos 50-100 variantes previamente descritas como implicadas en trastornos hereditarios (13)

De este conocimiento pueden emergir valores como la humildad, solidaridad genética, no discriminación y responsabilidad social, pero al mismo

tiempo los conocimientos basados en el genoma nos pueden dar una falsa sensación de poder tecnológico ilimitado.

La secuenciación masiva no deben ser empleada por el momento como una aproximación al cribado prenatal ni como prueba primaria en el cribado neonatal (14) y las políticas de salud pública deben actuar con firmeza ante el “imperativo tecnológico” y las actitudes que favorecen los cribados compulsivos en las primeras etapas de la vida.

2. EL CRIBADO NEONATAL COMO HERRAMIENTA DE SALUD PÚBLICA

Según la clásica definición de NJ Wald: Un cribado es un servicio de salud pública consistente en la aplicación sistemática de un ensayo o un cuestionario, para identificar, entre personas que no han buscado atención médica a causa de síntomas de un trastorno específico, aquellos individuos con riesgo suficiente para el mismo, a fin de que puedan beneficiarse de nuevas investigaciones o de intervenciones preventivas directas (15).

Hay tres aspectos importantes que caracterizan la introducción de un cribado, que se aplica a población asintomática, que solo una pequeña parte de la población padece la enfermedad y se va a beneficiar por lo tanto de la intervención y que al igual que la mayoría de intervenciones puede producir efectos adversos de diversa índole. Por todo ello el balance de beneficios y riesgos es fundamental y es un requerimiento ético que los primeros superen a los segundos, por lo que en definiciones posteriores a la de Wald, se añade también este concepto. Ver el Documento marco sobre cribado poblacional del Grupo de trabajo de la Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública (16), de lectura imprescindible para todos los implicados en el cribado neonatal.

El cribado neonatal es una intervención de salud pública en forma de prevención secundaria que forma parte de la práctica pediátrica contemporánea. Generalmente va dirigido a detectar enfermedades graves, tratables, con el objetivo de proporcionar beneficios clínicos a los niños afectados. Se trata mayoritariamente de trastornos genéticos por lo que el cribado neonatal tiene la categoría de cribado genético y es objeto de las consideraciones éticas y legales que como tal le corresponden (17) (18)

Para controlar y prevenir una enfermedad debemos conocer las fases de su historia natural o patrón de progresión en el tiempo, ya que tendremos opciones distintas de prevención según estas fases: Antes del inicio biológico de la enfermedad, reduciendo el número de nuevos casos, (Prevención primaria); en la fase preclínica, reduciendo la duración del trastorno o las disfunciones asociadas mediante su detección precoz y tratamiento (Prevención secundaria); en la fase clínica, reduciendo las discapacidades y la dependencia (Prevención terciaria) y en cualquier fase evitando intervenciones médicas innecesarias o inapropiadas (Prevención cuaternaria). Ver Fig. 1.

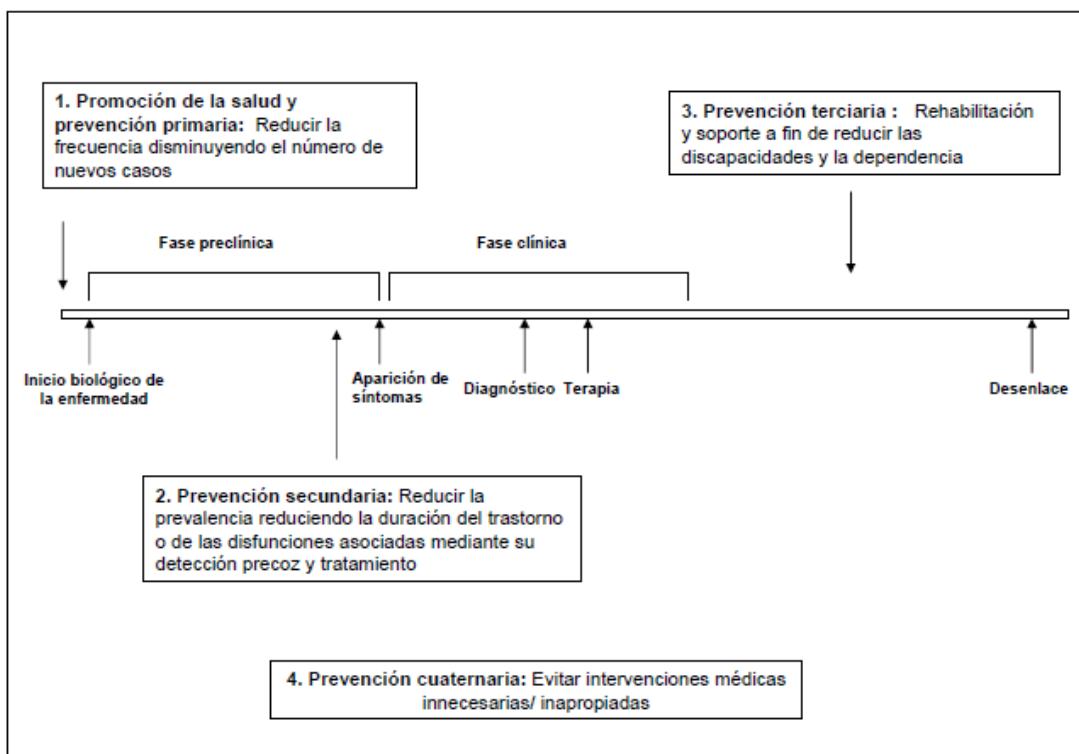


Fig. 1. Posibilidades de intervenciones de Salud pública en función de las fases de la Historia natural de una enfermedad. Está basada en un esquema de la referencia 19 y se ha reproducido con permiso de la referencia 20.

Según el esquema de la Fig.1, el cribado neonatal se aplica en la fase preclínica de una enfermedad cuando sabemos, en base al conocimiento de su historia natural, que con su detección precoz y tratamiento, reduciremos notablemente las disfunciones asociadas.

Durante varias décadas ha habido un consenso universal para el cribado neonatal de la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito y un consenso variable pero creciente para la hiperplasia adrenal congénita, anemia falciforme, fibrosis quística, deficiencia de biotinidasa y galactosemia, aplicando como criterios de inclusión los clásicos de Wilson & Jungner y la OMS que pueden resumirse en los siguientes: La enfermedad tiene que constituir un problema de salud importante por su prevalencia y/o gravedad; debe haber una prueba de cribado adecuada y aceptable para la población; debe conocerse la historia natural de la enfermedad; deben estar disponibles las medidas diagnósticas y terapéuticas o preventivas a ofrecer y debe darse una relación coste/efectividad adecuada (21).

En la última década el cribado neonatal se pudo expandir considerablemente con la aplicación de la tecnología MS/MS (espectrometría de masas de triple cuadrupolo con ionización por electroespray) a las muestra de sangre seca (22), permitiendo cribar, en una única muestra y procedimiento, más de 20 trastornos hereditarios del metabolismo intermedio (los trastornos de la β -

oxidación mitocondrial de los ácidos grasos mas algunos trastornos del metabolismo de los aminoácidos y de los ácidos orgánicos).

El cribado expandido mediante MS/MS generó muchas expectativas y también nuevas controversias. Por primera vez se podían incluir en los paneles con costos adicionales mínimos enfermedades extremadamente raras (1:75.000-1:100.000) (23) (24) (25) (26) y por lo tanto con evidencias relativamente menos decisivas de efectividad clínica en comparación con el cribado neonatal tradicional: historia natural poco conocida; falta de evidencias observacionales de calidad sobre la utilidad clínica de su cribado neonatal y valor positivo predictivo bajo debido a las bajas incidencias de las enfermedades. Ver tabla I.

tabla I. Frecuencia de las enfermedades que són dianas del cribado neonatal (prevalencia al nacimiento) y nº de casos observados en programas aplicados a un número de recién nacidos elevado: alemania (2005-2008) con 2.758.633 niños (24) y ee.uu. (california, massachusetts, carolina del norte y wisconsin) (2001-2006) entre 1.268.943 y 4.884.217 niños, según la enfermedad (25). el panel alemán es más reducido que el americano. de los 1.932 casos observados en alemania, cinco enfermedades aporten el 92 % de los casos (ch, pku – hpa, mcad, cah y deficiencia de biotinidasa). de los 4.787 casos observados en ee.uu cinco enfermedades (hc, galactosemia, pku-hpa, mcad, cah y hemoglobinopatias/talasemias) aportan el 95 % de los casos. tabla reproducida con permiso, de la referencia 20

Enfermedad	Alemania: Prevalencia al nacimiento (nº de casos observados)	EUA: Prevalencia al nacimiento (nº de casos observados)
Hipotiroidismo congénito (CH)	1:3947 (699)	1: 1919 (2.544)
Deficiencia de biotinidasa	1: 24.853 (111)	1: 66.786 (19)
Galactosemia	1: 74.558 (37)	1: 18.500 (264)
Fenilcetonuria clásica (PKU) e hiperfenilalaninemias (HPA)	1: 5.584 (494)	1:19.229 (254)
Enfermedad del jarabe de arce	1: 162.173 (17)	1: 158.166 (14)
Homocistinuria	-	1: 369.054 (6)
Citrulinemia tipo I	-	1: 170.333 (13)
Acidemia argininsuccínica	-	1: 553.582 (4)
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)	1: 10.610 (260)	1: 17.206 (143)
Deficiencia de OH-acil	1: 212.202 (13)	1: 307.559 (8)

CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)		
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)	1: 88.998 (31)	1: 60.011 (41)
Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa I (CPTI)	1: 551.727 (5)	-
Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II (CPT II)	1: 919.544 (3)	-
Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa III (CPT III)	0	-
Defecto de captación de carnitina	-	1: 48.333 (26)
Deficiencia de proteína trifuncional	-	1: 2.460.473 (1)
Aciduria glutàrica tipo I (AGA I)	1: 125.392 (22)	1: 107.579 (23)
Acidemia Isovalèrica (IVA)	1: 114.943 (24)	1: 130.227 (19)
Aciduria OH-metil glutàrica	-	1: 1.1.237.156 (2)
Deficiencia múltiple de carboxilasa	-	1: 1.1.237.156 (2)
Acidemia metilmalònica per deficiència de mutasa	-	1: 82.477 (30)
Acidemia metilmalònica CblA b	-	1: 353.473 (7)
Deficiencia de 3-metil crotonil-CoA carboxilasa	-	1: 41.238 (60)
Acidemia propiónica	-	1: 274.923 (9)
Hiperplasia adrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa (CAH)	1: 12.171 (216)	1: 121 (121)
Hemoglobinopatías (Hb SS i Hb SC)	-	1. 3991 (1.103)
Hb S/β talasemias	-	1: 49.638 (74)

Todo ello llevó a una revisión de los criterios de Wilson y Jugner en busca de nuevas justificaciones. La realidad es que los últimos 40 años se han publicado más de 50 listas con criterios de inclusión, la mayoría superpuestos con los de Wilson y

Jungner que siguen siendo considerados el “gold standard” (27) (28) (29), si bien no hay una forma universalmente aceptada de emplearlos como una herramienta de decisión suficientemente objetiva.

Desde que se inició la expansión del cribado neonatal con MS/MS hace unos 10 años, hasta ahora se han hecho muchos progresos en la estandarización de la metodología y en la demostración de su validez analítica y utilidad clínica. Hay más conocimiento del complejo diagnóstico diferencial que requieren los resultados obtenidos con el cribado y se han establecido criterios para confirmar el diagnóstico. Se ha avanzado en la disminución del número de falsos positivos con estrategias que incluyen una prueba de cribado en dos pasos (two tier assays). Se han establecido reglas de nomenclatura y contabilización de los casos positivos y han aumentado las evidencias para algunas enfermedades (30) (31) (32) (33) (34). Ver tabla II con niveles de evidencia científica.

Virtualmente todos los países industrializados han instituido o están apunto de hacerlo, el cribado mediante MS/MS para la fenilcetonuria porque mejora su detección frente a los métodos habituales y para la MCAD (deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena media) por las importantes evidencias de coste/efectividad, más un número variable de enfermedades porque subsisten las discrepancias respecto a cuáles incluir (35) (36). En Europa la expansión del cribado neonatal mediante MS/MS ha tenido una implementación variable según los países (37), y a veces incluso dentro de un mismo país como ha sido el caso de España. Para información acerca de los programas españoles ver el portal de AECNE (Asociación Española de Cribado Neonatal) www.aecne.es. En el estudio europeo más reciente los paneles de cribado neonatal, empleando MS/MS y otras tecnologías incluyen desde 1 enfermedad hasta cerca de 30 (38)

TABLA II. FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN I NIVEL DE EVIDENCIA CIENTÍFICA SEGÚN LA NATIONAL ACADEMY OF CLINICAL BIOCHEMISTRY DE EE.UU., PARA LA ENFERMEDADES QUE SE DETECTAN CON MS/MS (Según la referencia 30).

Fuerza de la recomendación: A) Recomienda fuertemente su inclusión. Hay buenas evidencias de que el cribado mejora la salud de manera importante. Los beneficios superan substancialmente los daños. B) Recomienda la inclusión. Hay evidencias razonables de que el cribado mejora la salud. Los beneficios superan los daños. Nivel de evidencia científica: I. Las evidencias incluyen resultados consistentes en población representativa. II. La evidencia es suficiente para determinar que el cribado tiene efectos, pero su fuerza está limitada por el número, la calidad o la consistencia de los estudios individuales. Se indican en negrita las que se incluyen en el panel primario uniforme recomendado para todos los estados. El panel de 2011 incluye además las enfermedades siguientes: Hipotiroidismo congénito, Hiperplasia adrenal congénita, Anemia falciforme, S, β talasemia, HbSC, Deficiencia de biotinidasa, Fibrosis quística, Galactosemia clásica, Inmunodeficiencias combinadas severas y la Hipoacusia neonatal.

Grupo	A.I	A. II	B.II
Trastornos del catabolismo y transporte de los aminoácidos	PKU clásica PKU benigna Trastornos de la síntesis del cofactor biopterina Trastornos de la regeneración del cofactor biopterina	Tirosinemia tipo I Enfermedad del jarabe de arce	Acidemia argininsuccínica Homocistinuria (por deficiencia de CBS) Argininemia Citrulinemia Tipo I Citrulinèmia Tipo II Hypermetioninemia Tirosinemia Tipo II Tirosinemia Ttipo III
Trastornos de la β oxidación de los ácidos grasos	Deficiencia de acil- Co-A deshidrogenasa de cadena media (MCADD)	Defecto de captación de carnitina Deficiencia de 3-OH acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga Deficiencia de proteína trifuncional Deficiencia d'acil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	Deficiencia de Carnitina palmitoil-transferasa Deficiencia de Carnitina palmitoil-transferasa II Deficiencia de Carnitina/ acil-carnitina translocasa
Acidurias orgánicas	Aciduria glutárica tipo I Acidemia isovalèrica	Aciduria metilmalónica por deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa Aciduria metilmalónica por trastornos de la cobalamina Acidemia propiónica Aciduria 3-OH 3-metil glutárica Deficiencia de β-cetotiolasa	Aciduria glutárica tipo II Deficiencia de 3-metil crotonil-CoA carboxilasa Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa Deficiencia de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa Aciduria 3-metilglutacónica Deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa Aciduria malònica

Se halla también en distintas fases de evaluación en algunos países, la inclusión en los programas de nuevas enfermedades candidatas: Enfermedades lisosomales (como Fabry, Niemann-Pick, Krabbe, Pompe); Adrenoleucodistrofia ligada al X; Sindrome de Smith-Lemli-Opitz; Atrofia muscular espinal; Hiperbilirrubinemia/kernicterus; Cardiopatía congénita cianótica crítica y posiblemente otras. El desarrollo de terapias eficaces será un factor muy relevante.

En cuanto a los desarrollos tecnológicos en cribado neonatal, las actuales tecnologías basadas en el resultado funcional de anomalías genéticas que vienen reflejadas en metabolitos alterados o proteínas alteradas, seguirán siendo herramientas poderosas, se emplearán combinaciones de tecnologías multiplex (MS/MS, bead based immunocapture assays, técnicas basadas en arrays moleculares), perfiles metabólicos de nueva generación y tecnologías digitales microfluídicas que se pueden utilizar para ensayos enzimáticos, inmunoensayos y pruebas basadas en el ADN (39).

Respecto a las posibilidades de la tecnología basada en el ADN como cribado primario, la heterogeneidad genética y la falta de correlación genotipo/fenotipo obstaculizan su aplicación al cribado neonatal. Por primera vez se está utilizando como prueba de detección primaria, concretamente para el cribado de las SCIDs (Inmunodeficiencias severas combinadas) en EE.UU. (TRECs, T-cell receptor escisión circles). El desarrollo de microarrays y tecnologías diversas de secuenciación masiva de alto rendimiento es también una oportunidad y al mismo tiempo un desafío. En este sentido, y a pesar de que como ya se ha comentado en la introducción, el American College of Medical Genetics and Genomics, acaba de publicar un Policy statement (14) considerando que la secuenciación masiva no debe ser empleada por el momento como prueba primaria en el cribado neonatal, prosigue la investigación de esta posibilidad y el NIH (National Institutes of Health) ha abierto una convocatoria con un presupuesto de 25 millones de dólares para un programa de 5 años en busca de propuestas para estudiar la secuenciación genómica en el período neonatal (<http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-HD-13-010.htm>). Para una reflexión sobre el futuro del cribado neonatal ver también (40) (41).

Finalmente resta por considerar que los programas de cribado neonatal incluyen también aspectos de prevención terciaria y cuaternaria. De prevención terciaria porque los niños afectados deben ser seguidos a largo plazo, incluyendo la edad adulta y de prevención cuaternaria, por los falsos positivos que generan estrés y cargas para el sistema; por los niños que no habrían desarrollado síntomas por tener formas benignas y por los niños con valores de la prueba de cribado fuera del rango normal preestablecido, que no siempre se correlacionan con categorías de enfermedades bien definidas (42) (43).

3. LA INCORPORACIÓN DE LA DELIBERACIÓN ÉTICA A LA TOMA DE DECISIONES EN SALUD PÚBLICA Y AL DISEÑO DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO

La gente espera que la ciencia proporcione respuestas objetivas, pero las complejas cuestiones que suscitan los cribados requieren deliberaciones tanto o más sobre los valores éticos como sobre los hechos científicos y tecnológicos.

El cribado neonatal implica a los recién nacidos, a los padres, a los profesionales sanitarios a los proveedores de cuidados de salud y a la sociedad en su conjunto.

Si consideramos los 4 principio básicos de la ética normativa de aplicación en biomedicina (44), para satisfacer los dos principios de no-maleficencia y de beneficencia, el cribado debe ser relevante para la población diana , debe ser científicamente válido y efectivo, deben estar disponibles las medidas preventivas o terapéuticas y los beneficios deben superar a los riesgos (acceden al programa toda la población sana de recién nacidos, pero solo una minoría recibirá beneficios del programa, es por lo tanto un punto de reflexión muy importante para justificarlo moralmente). Para cumplir con el principio de equidad y justicia debe garantizarse el acceso universal y equitativo de toda la población diana y deben desarrollarse políticas de cribado que tengan en cuenta la dimensión ética de los costos/efectividad dentro de las necesidades globales de cuidados sanitarios. El respeto al principio de autonomía de los padres (en tanto que el sujeto del cribado, el recién nacido, es un menor y no está en condiciones de decidir), exige que la información previa sea adecuada incluyendo la voluntariedad de la participación.

Hay por lo tanto aspectos éticos muy relevantes que conciernen a:

La participación informada y/o procedimientos de consentimiento.

Educación y necesidades de consejo genético

Respeto de la privacidad y confidencialidad

Evitar la discriminación injusta en base a la herencia genética

Integración del programa en el contexto del sistema de salud (prueba de cribado, pruebas diagnósticas, educación, tratamiento, servicios médicos y seguimiento)

La calidad de los laboratorios y su coste/efectividad

Garantía de calidad total (protocolo completo del programa, estableciendo previamente los indicadores de calidad apropiados y su seguimiento)

La ética del cribado en ausencia de beneficios clínicos demostrados (en este caso debe ofrecerse bajo el paradigma de la investigación)

Evitar daños psicológicos y de todo tipo (Ej. Falsos positivos)

Los aspectos relacionados con la comunicación de hallazgos incidentales (Ej. estado heterocigoto en un menor)

La conservación en banco de las muestras excedentes y de la información asociada con propósitos de investigación.

La necesidad de demostrar beneficios commensurables con los recursos a invertir, la incorporación del análisis ético al proceso de evaluación de la pertinencia del cribado y la equidad y la transparencia en el desarrollo de las políticas de cribado

Para ampliar estos aspectos, se puede consultar la referencia 45 y el documento del Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades raras (IIER). Instituto de salud Carlos III, que contiene además bibliografía específica sobre estos aspectos (46). Vale la pena remarcar además que la mayoría de las consideraciones éticas de dicho documento están asimismo contempladas en nuestra ley 14/2007 de 4 de Julio de Investigación biomédica, en su Artículo 54. Cribado

genético. (Título V. Análisis genéticos, muestras biológicas y biobancos. Capítulo II análisis genéticos y tratamiento de datos genéticos de carácter personal)

4. MAS Y MEJOR: REFLEXIONES SOBRE LA SOSTENIBILIDAD DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL

Las prácticas de cribado neonatal son una de las acciones para mejorar los cuidados de salud de los pacientes con enfermedades raras, porque lo son las enfermedades incluidas en los programas, de acuerdo con la definición de la Unión Europea: Las enfermedades raras son graves, crónicamente debilitantes y afectan menos de 5 en 10.000 personas. Por su impacto en los afectados están consideradas además una prioridad en salud pública. Si bien el desarrollo de los programas de cribado neonatal debe tener también en cuenta las necesidades globales y prioridades respecto a las condiciones de salud y recursos del sistema sanitario de un país y la factibilidad de la cooperación internacional (47) (48)

El desarrollo de técnicas de cribado de alto rendimiento y el aumento de las posibilidades de tratamiento está llevando a la expansión de los cribados en muchos países. Intuitivamente y también con un cierto punto de ingenuidad, se piensa que el cribado, que conduce a un diagnóstico precoz y tratamiento es siempre beneficioso, pero no es necesariamente cierto y en este sentido vale la pena tener bien presente la observación de Muir Gray “All screening programs do harm. Some do good as well and of these, some do more good than harm at reasonable cost” (49). Por consiguiente, las propuestas de cribado neonatal deben ser escrutadas minuciosamente por quienes toman las decisiones, enfermedad por enfermedad, incluyendo su legitimidad ética y la demostración de beneficios commensurables con los recursos a invertir (50) (51) (52) (53) (54) (55).

La expansión de un programa debe ser cuidadosamente documentada y argumentada, en este sentido vale la pena consultar dos ejemplos recientes, el del Reino Unido (56) considerando que hay evidencias suficientes para adicionar a su programa la enfermedad del jarabe de arce, la homocistinuria, la aciduria glutárica tipo I, la acidemia isovalérica y la deficiencia de 3 hidroxi-acil CoA deshidrogenasa de cadena larga y el de la haute Autorité de Santé de Francia (57) introduciendo el cribado de la deficiencia de Acil CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), reorganizando todo el sistema de laboratorios para una actividad mínima de 50.000 nacimientos a fin de que la introducción de la tecnología MS/MS sea mas coste/efectiva y anunciando la revisión de la introducción en el futuro de otras enfermedades, una por una.

Siguiendo las Recomendaciones del Consejo de Europa sobre enfermedades raras, la Comisión Europea convoco en el 2009 un “tender” sobre el cribado neonatal, el resultado, es un documento (58) mas un resumen ejecutivo (59), cuya lectura es altamente recomendable por : La revisión de la situación en 37 países europeos; por su planteamiento general; por los criterios para evaluar si un programa debe llevarse a cabo; los criterios sobre como hacerlo; las estrategias para su implementación y por su propuesta de un modelo para la toma de decisiones.

El documento constata que en Europa es universal el cribado para la Fenilcetonuria y el hiptiroidismo congénito, en casi todos los países se criba la

Hiperplasia adrenal congénita, la Fibrosis quística, la deficiencia de Acil CoA deshidrogenasa de cadena media y la anemia falciforme y talasemias. Considera que deberían plantearse además la inclusión de la enfermedad del jarabe de arce, la Aciduria glutárica tipo I y la galactosemia y estima prometedoras pero cuya evaluación plantea mas desafíos, la deficiencia de biotinidasa, infección por citomegalovirus, deficiencia de carnitina palmitoil-transferasa II, deficiencia de carnitina/ acil-carnitina translocasa, aciduria glutárica tipo II, deficiencia de hidroximetilglutaril CoA liasa, deficiencia de holocarboxilasa sintetasa, homocistinuria, acidemia isovalérica, deficiencia de cetotiolasa, deficiencia de 3-OH acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, deficiencia de 3-metil crotonil-CoA carboxilasa, tirosinemia tipos I y II, deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, deficiencia de vitamina B12, inmunodeficiencias severas combinadas y enfermedades lisosomales. Ver también las referencias (38) y (60) fruto también de los resultados de este estudio.

Dadas las dificultades en conseguir evidencias para las enfermedades raras que requieren aproximaciones metodológicas especiales y colaboración internacional, el rápido desarrollo de las tecnologías de alto rendimiento en genómica, proteómica y metabolómica y el hecho de que los comités de los diferentes países europeos van a tener que evaluar aspectos similares, se propone un mecanismo para compartir evaluaciones y la colaboración con la European Network for Health Technology Assessment (www.eunethta.eu).

Hay una presión creciente para expandir los programas y al mismo tiempo prolifera el ofrecimiento de cribados oportunistas. El ofrecimiento por parte de compañías privadas de cribados genéticos y pruebas genéticas extensivas directamente a los padres de los recién nacidos es un fenómeno de nuestros días, los padres recientes son hasta cierto punto vulnerables y pensando que hacen lo mejor para su hijo, posiblemente lo único que adquieren son preocupaciones adicionales (25). A menudo lo que se ofrece es la prueba inicial de cribado pero también a menudo es el sistema sanitario quien asume la carga de confirmación diagnóstica y manejo posterior de las anomalías detectadas. Los cribados oportunistas consumen recursos sin que se pueda evaluar su eficacia, su impacto en salud es incierto, las garantías de calidad a veces son cuestionables y suelen ser además los grupos sociales más favorecidos y con mejores niveles globales de salud los que más frecuentemente acceden a estas actividades, por lo tanto deben ser tenidas seriamente en cuenta sus implicaciones éticas y sociales (16).

"Mas no es siempre mejor" posiblemente sea un mensaje difícil de transmitir. Pero el mejor programa no es el que mas enfermedades incluye, sino el que vela por su desarrollo sostenible, argumentando las decisiones tomadas para cada una de las enfermedades y su legitimidad ética, prioriza las enfermedades en función de los objetivos de salud y teniendo en cuenta las necesidades globales que deben ser cubiertas, cuidando la calidad total del programa y definiendo los indicadores y mecanismos para evaluarla, contemplando la equidad y la transparencia en el desarrollo de las políticas de cribado y en el proceso de la toma de decisiones.

Muchas de las enfermedades incluidas hoy en día en los programas de cribado neonatal son enfermedades metabólicas hereditarias y la expansión del cribado mediante MS/MS puede dar una falsa sensación de tranquilidad. La principal

justificación para el cribado neonatal mediante MS/MS en caucasianos es la MCAD y otros defectos de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y como ya se ha dicho, se pueden incluir en los programas analíticos algunos de los trastornos del metabolismo de los aminoácidos y ácidos orgánicos. Pero hay muchos mas trastornos del metabolismo intermedio que pueden debutar en el período neonatal con síntomas parecidos a los anteriores y que el MS/MS en la muestra de sangre seca no detecta. El cribado neonatal no substituye en ningún caso unos servicios efectivos de diagnóstico de agudos y no elimina la necesidad de llevar a término un perfil exhaustivo urgente de ácidos orgánicos en orina mediante CG/MS y de aminoácidos en plasma en todos los recién nacidos críticos con la clínica adecuada. La expansión del cribado neonatal sin atender estas necesidades plantea cuestiones morales de proporcionalidad.

Para un desarrollo sostenible de los programas de cribado será de capital importancia que los nuevos desarrollos se apoyen en el paradigma de la medicina basada en la evidencia y en la integración de consideraciones éticas y sociales en los procesos de elaboración de decisiones.

Muchas felicidades por el 30 aniversario del excelente programa de Cribado neonatal da la CAPV. 30 años de trabajo bien hecho con criterios sólidos de Salud pública, comprometidos con la calidad y respetando los principios éticos. ¡Que sigan desarrollándolo por muchos años MAS Y MEJOR!

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Evans J.P., Meslin M.E., Marteau T.M., Caulfield T. (2011). Deflating the genomic bubble. *Science* 331: 861-862
- 2.-Anderson M.W., Schrijver I. (2010) Next generation DNA sequencing and the future of genomic medicine. *Genes* 1; 38-69. doi: 10.3390/genes1010038
- 3.-Tucker T., Marra M., Friedman J.M. (2009). Massively Paralell Sequencing: The next big Thing in Genetic Medicine. *The am J Hum genet* 85: 142-154
- 4.-Hahn S., Jackson L.G., Zimmermann B.G. (2010) Prenatal diagnosis of fetal aneuploidies: post genomic developments. *Genome Medicine* 2: 50- 55
- 5.-Chiu R.W.K., Chan K.C., Gao Y., Lau V.Y.M., Zheug W., Leung T.Y., Foo Ch.F., Xee B., Tsui N.B.Y., Lun F.M.F., Zee B.C.Y., Leu T.K., Cantor Ch.R., Denis Lo Y.M. (2008). Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massive parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *PNAS* 105 (51). 20485-20463
- 6.-Dennis Lo I.M., Allen Chan K.C., Hao Sun, Chen E.Z., Peipong Jiang, Lun F.M.F., Zheng Y.W., Leung T.K., Lau T.K., Cantor Ch. R, Chin R. N.K. (2010) Prenatal diagnosis. Maternal Plasma DNA Sequencing reveals the Genome-Wide Genetic and Mutational Profile of the fetus. *Sci Transl Med*; 2(61): 61-91

7.-Koo S.K., Dykena K., Vadiapatia N.M., La Halo D., Valle S., Satterthwaite D. et al. (2011). Acquiring genome-wide gene expression profiles in Guthrie card blood spots using microarrays. *Pathology International* 61: 1-6

8.-Hollegaard M.V., Grove J., Granholm J., Kreiner-Moller E. Et al. Robustness of genome wide scanning using archived dried blood spot samples as a DNA source. *BMC Genetics* 12:58

9.-Hollegaard M.V., Thorsen P., Noorgard-Pedersen B., Hougaard D. (2009) Genotyping whole-genome-amplified DNA from 3- to 25-year-old neonatal dried blood spot samples with reference to fresh genomic DNA . *Electrophoresis* 30: 2532-2535

10.-de Jong A., Dondorp W. J., Frints S. G., de Die-Smulders Ch. M. E., de Wert G. M. W. R. (2011) Advances in prenatal screening: the ethical dimension . *Nature Reviews Genetics* 12: 657- 663

11.-Human Genetic Commission (2005). Profiling the newborn: a prospective gene technology. (Accesible en www.hgc.gov.uk)

12.-Baird P.A., Anderson T.W., Newcombe H.B., Lowry R.B. (1988). Genetic disorders in children and young adults a population study. *Am J Hum genet* 42(5): 677-693

13.-The 1000 genomes Project consortium (2010). A map of the human genome variation from population-scale sequencing. Doi: 10.1038 nature 09534)

14.-ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) 2012. Policy statement. Points to consider in the clinical application of genomic sequencing.

15.-Wald NJ. 2006. Guidance on terminology. *J Med Screen*; 13:53

16.-Grupo de trabajo de la Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública.2012. Documento marco sobre cribado poblacional. Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad 2012

17.- Consejo de Europa. Protocolo adicional a la Convención sobre Derechos Humanos y Biomedicina, concerniente a las pruebas genéticas con propósitos sanitarios. Estrasburgo 27-XI- 2008

18.- Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica

19.-Posada M., de Andrés R., Ramirez A. and Baanante I. (2008). Concept and methods for the study of Natural History of rare disease. E-Rare"ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases. April 2008. Madrid

20.- Pampols T.(2012). Los cribados genéticos de población como herramientas de salud pública. Hacia una nueva medicina. Consejo genético,Romeo Casabona, Carlos María (Editor), Cátedra Interuniversitaria de Derecho y Genoma Humano – Comares, Bilbao - Granada, España, 2012 (en prensa).

21.-Wilson J.M.G., Jungner G. (1968) Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva: World Health Organization. (Accessible en whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf)

22. - Millington D.S., Kodo N., Norwood D.L., Roe C.R. 1990. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J. Inher. Metab. Dis.* 13: 321-324

23.- Vela-Amieva M., Belmont-Martínez L., Fernández –Lainez C., Ramirez-Frias C., Ibarra González I. 2009. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal . *Acta Pediátrica de México* 30(3):156-162

24.- Pampols T. (2010). Inherited metabolic rare diseases. A: Rare disease epidemiology. pp.397-431. *Advances in Experimental medicine and Biology* . Vol 686. Springer

25.-Harms E. y Olgemöller B. (2011) Neonatal Screening for Metabolic and endocrine Disorders. *Dtsch Arztebl int*; 108 (1-2): 11-22

26.-CDC (2008). Impact of Expanded Newborn screening. United States, 2006. Morbidity Mortality weekly Report September 19, 2008/ 57(37); 1012-1015

27.-Andermann A., Blancquaert I., Beauchamp I.,Déry V. (2008). Revisiting Wilson and Jugner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World health Organization*, April 2008, 86 (84)

28.-The President's Council of Bioethics (2008) .The Changing Moral Focus of Newborn Screening: An Ethical Analysis by the President's Council on Bioethics. Washington, DC. Decembre 2008. (Available in www.bioethics.gov)

29.-Cornel M., Rigter T., Weinreich S., Burgard P., Hoffman G.F., Lindner M., Loeber G., Rupp K., Taruscio D., Vittozzi L. 2011. Newborn Screening in Europe. Expert opinion document. Final 28/08/2011

30.-Dietzen D.J., Rinaldo P., Whitley R., Rhead W., Hannon W.H., Garg U.C., Lo S.F. and Bennett M.J. (2009). National Academy of Clinical Biochemistry laboratory Medicine Practice Guidelines: Follow-Up Testing for metabolic Disease Identified by Expanded Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry Executive Summary. *Clinical Chemistry* 55:9 doi:10.1373/clinchem.2009.131300

31. - Mc Hugh D.M.S. Camero C.A., Abdenur J.E. et al. 20011. Clinical validation of cut-off target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. *Genetics in medicine* 13(3): 230-254
32. - Bennett M.J. editor (2009). Laboratory medicine practice guidelines follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. National Academy of Clinical Biochemistry. Washington DC. Accessible en www.aacc.org
33. - Lindner M., Gramer G., Haege G., et.al. (2011). Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases. Report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 6:44 doi: 10.1186/1750-1172-6-44
34. - Sweetman L, Millington D.S. Therrell B.L. et al. (2006). Naming and counting disorders (conditions) included in newborn screening panels. *Pediatrics* 117: S308-S314. DOI: 10.1542/peds.2005-2633J
35. - Pollitt R.J. (2007). Introducing new screens: Why are we doing different things? *J Inher. Metab. Dis.* 30: 423-429
36. - Pollitt R. J.(2009) Newborn blood spot screening: New opportunities, old problems. *J Inher Metab Dis;* 32: 395-399
- 37.- Bodamer A, Hoffmann G.F., Linder M. 2007. Expanded newborn Screening in Europe. *J. Inher. Metab. Dis.* 30: 439-444
- 38.- Loeber J., Burgard P., Cornel M., Rigter T., Weinreich S., Rupp K., Hoffmann G. F., Vitzozzi L. (2012)Newborn Screening Programs in Europe: arguments and efforts regarding harmonization.Part 1- From blood spot to screening. *J Inher Metab Dis* 35 (4) 603-611
- 39.-Millington D.S., Sista R., Eckhardt A., Rouse J., Bali D., Goldberg R., Cotton M., Buckley R., Pamula V.(2010) Digital microfluidics: a future technology in the newborn screening laboratory?. *Semin Perinat* 34(2): 163-169.doi:10.1053/j.semperi.2009.12.008
40. - Wilcken W. (2011). Newborn screening. How are we travelling, and where should we go? *J. Inher. Metab. Dis.* 34: 569-574
41. - Bennett M.J., Rinaldo P., Wilcken B., Pass K.A., Watson M.S., Wanders R.J.A. 2011. Newborn Screening for metabolic Disorders: How Are we Doing, and Where Are We Going? *Clinical Chemistry* 58:2 .Papers in Press . doi: 10.1373/clinchem.2011.171215

42. - Tarini B.A., Christakis D.A. and Welch H. G .(2006) State Newborn Screening in the Tandem Mass Spectrometry era: MoreTests, More False-Positive Results. *Pediatrics* 18:448-456

43. - Timmermans S., Buchbinder M. (2010). Patients-in-waiting: Living between sickness and health in the genomic era. *J. of Health and Social Behaviour* 51(4): 408-423

44. - Beauchamp T.L., Childress J.F. (1994). Principles of biomedical ethics.4th ed. Oxford: Oxford University Press.

45. - Population genetic screening programmes: technical, social and ethical issues. Recomendations of the European Society of human Genetics. (2003). *Eur.J. Hum. Genet.* 11, Suppl2, S5-S7. doi: 10.1038/sj/ejhg.5201112

46.- Pampols Ros T., Terracini B., de Abajo Iglesias F.J., Feito Grande L., Martín-Arribas M^a.C., Fernández Soria J.M^a., Redondo Martín del Olmo T., Campos Castelló J., Herrera Carranza J., Júdez Gutierrez J., Abascal Alonso M., Morales Piga A. 2010. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Rev Esp Salud Pública*; 84: 121- 136

47.-Council recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151702. Official Journal of the European Union. 3.7.2009 C151/7

48.- Ministerio de Sanidad y Política Social (2009). Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud

49. - Raffle A, Gray M (2007). Screening. Evidence and Practice. Oxford University Press

50. - Baily M. A., Murray T.H. (2008) Ethics, Evidence , and Cost in Newborn Screening. *Hastings Center Report*. 38: 23-31

51. - Grosse S.D. Rogowsky W.H., Ross L.F., Cornel M.C., Dondorp W.J., Khoury M.J. (2009). Population screening for genetic disorders in the 21 st century: Evidence, Economics, and ethics. *Public health genomics* DOI: 10.1159/000226594 : 1-10

52.- Paz Valiñas L., Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tandem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. *Avalia-t.nº 2006/07*

53.- Ramos Goñi J.M., Serrano Aguilar P.G., Espada Sáenz-Torre M., Posada de la Paz M. (2006). Coste efectividad del CN de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tandem. Madrid. Plan Nacional para el Sistema

Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Servicio canario de Salud. Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria:SESCS Nº 2006/21

54. - Anderman A., Blancquaert I., Dèry V. (2010). Genetic screening: a conceptual framework for programmes and policy making. *J Health Service Research & Policy* 15 (2): 90-97

55.- Prosser La, Grosse D, Kemper AR, Tarini BA, Perrin JM (2012). Decision analysis, economic evaluation, and newborn screening: challenges and opportunities. *Genet Med* doi 10.1038/gim.2012.24

56. - Burton H, Moorthie S (2010) Expanded newborn Screening: A review of the evidence (Accesibles en www.phgfoundation.org)

57. - Haute Autorité de Santé. (2011). Recommandations pour l'extension du dépistage neonatal au déficit en MCAD. Accessible en www.has-sante.fr

58.- Cornel M., Rigter T., Weinreich S., Burgard P., Hoffman G.F., Lindner M., Loeber G., Rupp K., Taruscio D., Vittozzi L. (2011). Newborn Screening in Europe. Expert opinion document. Final 28/08/2011

59.- Burgard P., Cornel M., Di Filippo F., Haege G., Hoffmann G. F., Lindner M., Loeber G..L, Rigter T., Rupp K., Taruscio D., Vittozzi L., Weinreich S, (2011). Short Executive Summary of the Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential candidate and EFTA Countries.

60.- Burgard P., Rupp K., Lindner M., Haege G., Rigter T., Weinreich S., Colher G., Taruscio D., Vittozzi L., Cornel M., Hoffmann G. F. (2012) Newborn Screening Programs in Europe: arguments and efforts regarding harmonization. Part 2- From screening laboratory results to treatment. *J Inher Metab Dis* 35 (4) 613-625

Derechos fundamentales y garantías que protege la Ley de Investigación Biomédica en relación con el Cribado Neonatal.

*Aitziber Emaldi
Cátedra de Derecho y Genoma Humano
Universidad de Deusto*



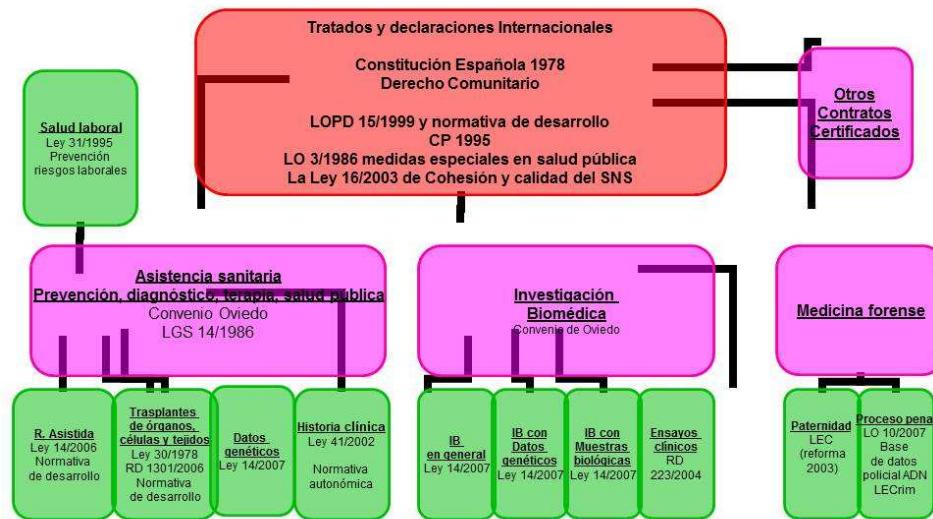
XXX Aniversario del Programa
de
Cribado Neonatal en la CAPV

**"Derechos fundamentales y
garantías que protege la Ley
de Investigación Biomédica en
relación con el Cribado
Neonatal"**

Dra. Aitziber Emaldi Cirión

Cátedra Interuniversitaria
de Derecho y Genoma Humano

Fuentes normativas en España



¿Por qué la aplicación de la LIB y del RD Biobancos?

Ley de investigación biomédica

Disposición final primera. Título competencial.

Esta Ley se aprueba al amparo del artículo 149.1.15.^a y 16.^a de la Constitución Española, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de fomento y coordinación general de la investigación científica y técnica y en materia de bases y coordinación general de la sanidad.

El Estado y las comunidades autónomas adoptarán, en el ámbito de sus respectivas competencias, las medidas necesarias para garantizar la efectividad de esta Ley.

¿Por qué la aplicación de la LIB y del RD Biobancos?

Se ha planteado una doble duda:

- * Pertinencia de abordar materias asistenciales en un Ley de Investigación
- * Duda de si no se han invadido competencias de las CCAA en materia asistencial

DISCUSIBLE

El Cribado genético que es un programa de salud pública, clara materia asistencial, así como el consejo genético están vinculados con la investigación por eso está recogido en la LIB.

La LIB es una ley muy garantista y por ello, recoge un artículo sobre el cribado genético, con la pretensión de dar una seguridad jurídica tanto a los pacientes en cuanto a la protección de sus derechos como para los profesionales sanitarios que trabajan en esta materia.

¿Por qué la aplicación de la LIB y del RD Biobancos?

Resultado:

Falta de homogeneidad en la aplicación del cribado neonatal, pues su contenido, práctica, protocolo y extensión varía en función de la Comunidad Autónoma en que se realice.



El objetivo deseado sería conseguir un cribado ampliado universal de aplicación general en todo el Estado, con una orientación hacia la equidad, eficiencia y salud pública

El significado general de la LIB

Fomento de la Investigación Biomédica

Derechos de los pacientes, de los investigadores
e interés en el progreso científico

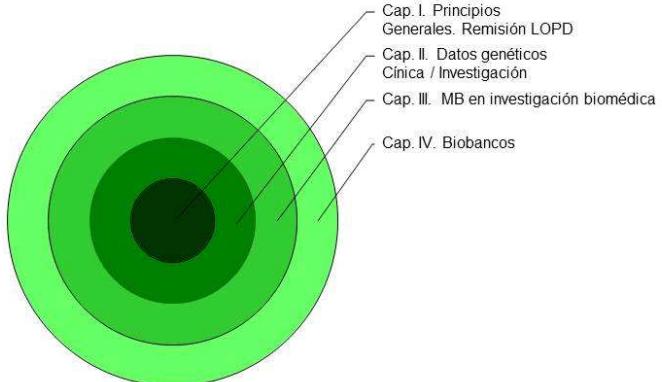
Tres pilares:

Consejo genético: no se puede dar rdos sin inf

Consentimiento: siempre por escrito

Control ético: CEI para todas las investig

Análisis genéticos, muestras biológicas en
investigación biomédica y biobancos (Tit. V)



Muestra biológica

Cualquier material biológico de origen humano susceptible de conservación y que pueda albergar información sobre la dotación genética característica de una persona.

Doble naturaleza:

- parte cuerpo
- soporte de información



Dato / muestra de carácter personal

Es posible conectar el dato o la muestra con un sujeto, directa o indirectamente (por ejemplo a través de un código), por medios razonables (inversión desproporcionada de medios)

- coste de la identificación
 - mecanismos técnicos de protección código
 - repercusiones jurídicas si hay identificación: vulneración del secreto
- ¿en atención al interés que tenga el promotor en unir esta identidad, que suele ser nula??

Dato / Muestra anónimos y anonimizados

- Por su naturaleza: se obtuvieron así.
- Han sido sometidos a un proceso irreversible de disagregación de datos de identificación.

NO son objeto de protección por la legislación sobre datos de carácter personal.

Información previa a la utilización de una muestra para investigación (art. 59 LIB)

- a) Finalidad de la investigación o línea de investigación (*salud pública*)
- b) Beneficios esperados
- c) Inconvenientes vinculados con la donación y obtención de la muestra
- d) Identidad del responsable de la investigación
- e) Derecho de revocación del consentimiento y los efectos: destrucción o anonimización de la muestra

Información previa a la utilización de una muestra para investig.

- f) Destino de la muestra: disociación, destrucción, otras investigaciones
 - g) Derecho a conocer los datos genéticos
 - h) Garantía de confidencialidad e identidad de las personas con acceso
 - i) Advertencia de posible obtención de información relativa a su salud: Datos inesperados (dº a no saber /límites 49.2: certeza Cº, gravedad, prevención y tratamiento, relevancia del hallazgo)
 - j) Advertencia de la implicación para sus familiares
 - k) Indicación de la posibilidad de ponerse en contacto nuevamente
- * Disponibilidad de un asesoramiento genético adecuado (art. 55)

PERIODO DE CONSERVACIÓN

Historia clínica (Ley 41/2002)
Mínimo 5 años desde la fecha de alta. Puede llegar a ser indefinida
Varía según las CCAA

Investigación biomédica:
-Cumplimiento de los fines
-Periodos más largos para el seguimiento de la salud del sujeto (ej. ensayos clínicos)

Datos genéticos
A los 5 años se puede pedir cancelación
Se justifica su conservación en interés de la salud de terceros

Muestras biológicas en Biobancos.
Periodos muy dilatados

Cesión de Datos genéticos

50.2. Los datos genéticos de carácter personal sólo podrán ser utilizados con fines:

- epidemiológicos
- **SALUD PÚBLICA**
- investigación
- docencia

Consentimiento expreso
Anonimización previa

50.3. Utilización de datos genéticos codificados en casos de **interés sanitario general**:

Autorización de autoridad competente
Informe previo favorable autorización protección de datos

Investig. con MUESTRAS ----- A PARTIR DE 2007 LIB (art. 58)
(EJ. Muestras clínicas para investigación)

1. CONSENTIMIENTO EXPRESO

2. SIN CONSENTIMIENTO (esfuerzo no razonable)

Dictamen favorable del CEI (M. Identificadas / Codificadas)

- Investigación de interés general (Salud pública)
- Investigación por la institución que obtuvo la muestra.
- Investigación menos efectiva sin datos identificativos.
- No consta objeción expresa.
- Garantía de confidencialidad.

iiii en este art. no se dice nada de anonimizarlas y utilizarlas pero se podría entender que, si se puede hacer con las identificadas y codificadas con más motivo al anonimizarlas, como ocurre con las muestras anteriores al 2007.

Investigación MUESTRAS ANTERIORES A LIB 2007
(Diposición Transitoria Segunda)

1. CONSENTIMIENTO EXPRESO

2. SIN CONSENTIMIENTO (esfuerzo no razonable)

Dictamen favorable del CEI (M. Identific / Codificadas)

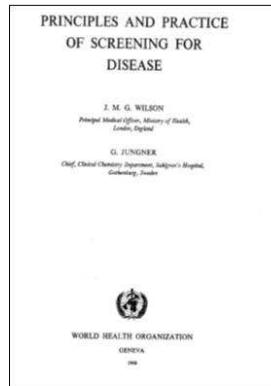
- Investigación de interés general (salud pública)
- Invest. menos efectiva sin datos identificativos
- No consta objeción expresa.
- Garantía de confidencialidad

3. ANONIMIZARLAS

Los cribados genéticos con mayor cobertura e historia más dilatada tienen lugar al inicio de la vida



Indicaciones para realizar el Cribado genético neonatal



La enfermedad tiene que constituir un problema de salud pública importante, por su prevalencia y/o severidad.

Debe haber una prueba de cribado adecuada y aceptable

Debe conocerse la historia natural de la enfermedad

Deben estar disponibles las medidas diagnósticas y terapéuticas o preventivas a ofrecer

Adequada relación costos-beneficios

Wilson & Jungner y la OMS (1968)

Cribado genético (LIB art. 54)

1. Estarán dirigidos a detectar una enfermedad o riesgo grave para la salud en el individuo participante o en su descendencia, con la finalidad de tratar precozmente la enfermedad u ofrecer el acceso a medidas preventivas.
2. Las autoridades sanitarias determinarán, basándose en criterios objetivos, la pertinencia del cribado genético en atención a las enfermedades a prevenir o tratar.

Se garantizará el acceso universal y equitativo de la población para la cual está indicado el cribado, por la organización y plantificación del programa, por la calidad de las pruebas de cribado, de las diagnósticas de 2º nivel y de las prestaciones preventivas y terapéuticas que se ofrezcan.

Cribado genético (LIB, art. 54)

3. El programa específico de cribado de que se trate será evaluado por el comité de ética del centro donde se realice.
4. Se establecerán los procedimientos apropiados para el seguimiento y evaluación continuada del programa.
5. La participación en un cribado genético se ofrecerá a todos los miembros de la población a la que va dirigido, para lo cual será preciso el consentimiento por escrito previo de cada sujeto afectado en los términos previstos en la ley.

Cribado genético (art. 54 LIB)

La INFORMACIÓN previa a dicho consentimiento será por escrito :

- a) Las características y objetivos que se persiguen con el cribado (conocer mejor la enfermedad, aumentar conocimiento sobre desarrollo infantil y bienestar con el objeto de mejorar su salud, posibilidad de prevención)
- b) La naturaleza voluntaria de la participación (padres tienen el deber de velar por el mejor interés d los hijos=garantes//obligan pero no multan en: Grecia, Hungria, Malta).
- c) La validez y fiabilidad de las pruebas de cribado y de las pruebas diagnósticas de segundo nivel.
- d) La posibilidad de obtener falsos positivos y, en consecuencia, la necesidad de confirmar o descartar el diagnóstico.

Cribado genético (art. 54 LIB)

INFORMACIÓN previa al consentimiento expreso, específico y por escrito:

- e) Los períodos de tiempo que transcurrirán entre las distintas etapas del proceso del cribado.
- f) Las posibilidades existentes de la enfermedad una vez diagnosticada.
- g) Las incomodidades, riesgos y acontecimientos adversos que podrán derivarse del proceso diagnóstico, incluyendo los asociados a la toma de muestras y a las medidas terapéuticas o preventivas que ofrezca el programa.

Cribado genético (art. 54 LIB)

INFORMACIÓN previa al consentimiento expreso, específico y por escrito:

(...)

Será de aplicación a las pruebas empleadas con ocasión de los cribados genéticos el régimen establecido por la LIB para los análisis genéticos (art. 46 y ss)

En definitiva, se informará sobre:

- finalidad análisis,
- lugar de realización,
- destino de muestra,
- personas con acceso a los resultados,
- derecho a no saber (art. 49.2) (padres? Hijos?)
- descubrimientos inesperados,
- implicación para familiares
- consejo genético apropiado (art. 55)

Cribado genético (LIB art. 48)

Consentimiento para la realización del cribado

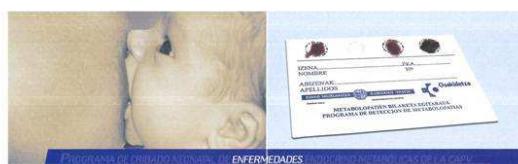
3. Para acceder a un cribado genético será preciso el consentimiento explícito y por escrito del interesado.

El CEI determinará los supuestos en los que el consentimiento podrá expresarse verbalmente!!!!!!!!!

En todo caso, cuando el cribado incluya enfermedades no tratables o los beneficios sean escasos o inciertos, el consentimiento se obtendrá siempre por escrito.

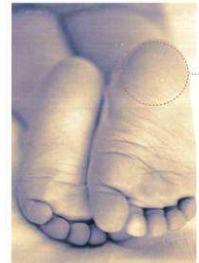
Cuestiones sobre el cribado genético neonatal

1ª Consentimiento de almacenamiento y uso



"Las muestras residuales serán almacenadas y sólo podrán ser utilizadas en la investigación biomédica preservando la confidencialidad de los datos, de acuerdo con las regulaciones éticas y legales vigentes.

(...)



**ORPOAREN
PROBA**



Cuestiones sobre el cribado genético neonatal

1ª Consentimiento de almacenamiento y uso

"PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES ENDOCRINO-METABÓLICAS DE LA CAPV"

"Las muestras residuales serán almacenadas y sólo podrán ser utilizadas en la investigación biomédica preservando la confidencialidad de los datos, de acuerdo con las regulaciones éticas y legales vigentes.

Los padres / madres pueden expresar su negativa y solicitar su retirada o destrucción una vez efectuadas las pruebas del cribado, así como la ampliación de la información respecto al tratamiento de las muestras.

NO ES UN
CONSENTIMIENTO

Cuestiones sobre el cribado genético neonatal

Consentimiento de almacenamiento y uso



Principales cuestiones sobre el Cribado genético neonatal

2^a Finalidad de la muestra del cribado

Finalidad asistencial:

Consentimiento expreso y escrito

* Si progenitores discrepan en la realización del cribado y el facultativo ve conveniente su realización: autorización judicial

Finalidad de investigación: (muestra poblacional no sesgada muy valiosa)

Consentimiento expreso, específico y escrito para la investigación concreta de la que se trate, informando a los representantes de todos los aspectos generales cuando se utiliza muestras de carácter personal en una investigación

- Aprobación por parte del Comité de Ética de la Investigación
- Situación especial para los biobancos

INVESTIGACIÓN CON MUESTRAS DEPOSITADAS EN BIOBANCOS

- Establecimiento público o privado q acoge colección de muestras.
- Sin ánimo de lucro.
- Con fin diagnóstico o de investigación.
- Organizado como unidad, con criterios de calidad, orden y destino.

(LÍB + RD 1716 de biobancos)

BIOBANCOS: Obtención y cesión de muestras (art. 69)

Las características del Biobanco, justifican que el consentimiento, la información, la cesión tengan un régimen singular = "consentimientos amplios"

Biobancos
"Consentimientos amplios"

BIOBANCOS: Uso y cesión de muestras (art. 69 y 70)

- Muestras de Biobanco se usarán para cualquier investig.:
 - naturaleza de la muestra
 - finalidad del biobanco: **salud pública / tipología del Bb**
- Cedidas a título gratuito a terceros
 - vocación de servicio público
 - cantidad mínima
 - repercusión de costes
 - negativa a la cesión motivada
- Cesión a proyectos aprobados por un CEI
Comité de Ética de la Investigación

BIOBANCOS: Uso y cesión de muestras (art. 69 y 70)

Comités EXTERNOS del biobanco evaluarán la cesión de las muestras y los datos asociados .



- - Si la investig. necesita datos clínicos adicionales del sujetos fuente, el solicitante informará de medidas de protección de estos datos de carácter personal (LOPD y Ley 41/02)

Principales cuestiones sobre el Cribado genético neonatal
3º Consentimiento de los progenitores (RD Biobancos)

Artículo 22 a)

Las muestras que se incorporen a un biobanco podrán utilizarse para cualquier investigación biomédica en los términos que prescribe la LIB, siempre que el sujeto o sus representantes legales hayan prestado su consentimiento.

Artículo 24.

Con carácter excepcional, las muestras codificadas o identificadas podrán tratarse con fines de investigación biomédica sin consentimiento del sujeto fuente cuando la obtención de dicho consentimiento no sea posible....En estos casos, el Comité de Ética de la Investigación emitirá dictamen favorable, para el que deberá tener en cuenta, como mínimo, el cumplimiento de los siguientes requisitos:

- e) Que no conste una objeción expresa del sujeto fuente o de su representante legal

Principales cuestiones sobre el Cribado genético neonatal

3º Consentimiento de los progenitores

¿Consentimiento de los dos o de sólo uno de ellos?

- Bastaría el consentimiento de uno de ellos (Cod. Civil 156).
- En caso de acudir juntos y no ponerse de acuerdo no podrá destinarse esa muestra a investigación



- e) Que no conste una objeción expresa del sujeto fuente o de su representante legal

Principales cuestiones sobre el Cribado genético neonatal

3º Falsos positivos

El artículo 54 LIB estipula que la información previa al consentimiento será por escrito y versará sobre: (...)

- d) La posibilidad de obtener falsos positivos y, en consecuencia, la necesidad de confirmar o descartar el diagnóstico.

¿Se recontacta de nuevo a los padres para solicitar un 2º consentimiento y confirmar la dolencia (o descartarla), lo que les podría suponer una angustia o estrés por el tiempo de espera hasta conocer los resultados de esta segunda prueba ?

Hoja de consentimiento informado:

- X Posibilidad de hacer una prueba de 2º nivel para confirmar diagnósticos

Principales cuestiones sobre el Cribado genético neonatal

4º Disponibilidad de la información (RD Biobancos)

Art. 23.2. n) En el caso de almacenamiento de muestras de menores de edad, garantía de acceso a la información indicada en el artículo 32 sobre la muestra por el sujeto fuente cuando éste alcance la mayoría de edad.

Artículo 32. 2. El comité externo de ética del biobanco o el CEI que evaluó el proyecto de investigación decidirán en qué casos será imprescindible que se envíe la información al sujeto fuente de manera individualizada.

- 3. En el caso de utilización de muestras de menores de edad con fines de investigación biomédica, según lo previsto en el artículo 58.5 de la LIB, el biobanco y las personas responsables de la colección o del proyecto de investigación tendrán la información a disposición de la persona representante legal del sujeto fuente hasta que éste alcance la mayoría de edad, y del propio sujeto fuente a partir de ese momento (para que pueda ejercitar sus derechos)

Cumplida la mayoría de edad debería ser obligación de los padres informar a sus hijos de que sus muestras están en un Biobanco para investigación

Principales cuestiones sobre el Cribado genético neonatal

6º Coordinación

- EL cribado no es un simple procedimiento de laboratorio sino una actividad multidisciplinar cuya coordinación con el sist. sanitario resulta imprescindible para asegurar su eficacia y asistencia.
- Sería recomendable reforzar la cooperación entre los programas de cribado neonatal entre CCAA y entre grupos de investigación europeos e internacionales para compartir conocimiento, experiencias y ejemplos.
- Participación y colaboración de asociaciones de padres, profesionales de la salud e industria farmacéutica.

Aspectos éticos de los programas de cribado genético

Principios de no-maleficencia y beneficencia

Relevante para la población diana

Científicamente válido y efectivo

Disponibilidad de medidas preventivas o terapéuticas

Principios de equidad y justicia

Garantía de acceso universal y equitativo

Desarrollo de políticas de cribado que tengan en cuenta la dimensión ética de los costos/efectividad

Principio de Autonomía

Información previa adecuada incluyendo la voluntariedad de la participación

Eskerrik asko

Aitziber Emaldi Cirión

aitziber.emaldi@deusto.es

Proyecto de Registro de Enfermedades Raras.

Isabel Izarzugaza

Jefe de Servicio de Registros e informacion Sanitaria. Direccion de Gestión de Conocimiento y Evaluacion. Departamento de Sanidad y Consumo



XXX aniversario del PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE LA CAPV. 22 de Mayo de 2012

Enfermedades raras



EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO

Proyecto de Registro de Enfermedades Raras

XXX aniversario del PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE LA CAPV
22 de Mayo de 2012

POCO COMUNES

=

DE ESCASA FRECUENCIA

=

MINORITARIAS

Afectan 5 personas/10.000 habitantes

En la Unión Europea (27 estados miembros) se estima
que afectan a **29 Millones de personas**

EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO

Proyecto de Registro de Enfermedades Raras

XXX aniversario del PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE LA CAPV
22 de Mayo de 2012

ALGUNAS CARACTERÍSTICAS COMUNES

- Existe una gran carencia de información sobre estas enfermedades.
- ▼
- Dificulta su visibilidad y también las posibilidades de acción preventiva y terapéutica.
- ▼
- La situación de estos enfermos y sus familiares sea más difícil.



EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO

Proyecto de Registro de Enfermedades Raras

XXX aniversario del PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE LA CAPV. 22 de Mayo de 2012



- ❖ COM (2008) 679 de la Comisión Europea al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social y al Comité de las Regiones establece la **Estrategia Comunitaria**
- ❖ Recomendación del Consejo (8/06/2009) a los estados miembros sobre la codificación, trazabilidad en SIS
- ❖ Reconocimiento de registros como:
"... instrumentos clave para el desarrollo de la investigación clínica, mejora del cuidado de los pacientes y la planificación de servicios."

EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO

Proyecto de Registro de Enfermedades Raras

ANTECEDENTES EN ESPAÑA

1996 - Crea centro de Investigación sobre Síndrome Aceite Tóxico (CISAT)

2001 - Creación de CISAT_ER

2003 - Transformación a Instituto de investigación de EERR (IERR)

2005 – Creación de Registro de EERR y banco de muestras

2009 – Creación del centro de referencia estatal de atención a personas con EERR y sus familias (CREER).

Además.....

2009 – Aprobación por el Consejo Interterritorial del SNS de la Estrategia en EERR del SNS.

La línea estratégica → Información sobre las enfermedades raras

XXX aniversario del PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE LA CAPV. 22 de Mayo de 2012



2011 – Presentación de la Estrategia de EERR al Parlamento Vasco
Entre sus líneas de acción: puesta en marcha de un Registro de EERR
".....avanzar de manera armónica en el mejor conocimiento, atención y coordinación de la investigación de las EERR"

EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO

Proyecto de Registro de Enfermedades Raras

XXX aniversario del PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE LA CAPV. 22 de Mayo de 2012

Proyecto de Registro de Enfermedades Raras de la CAPV

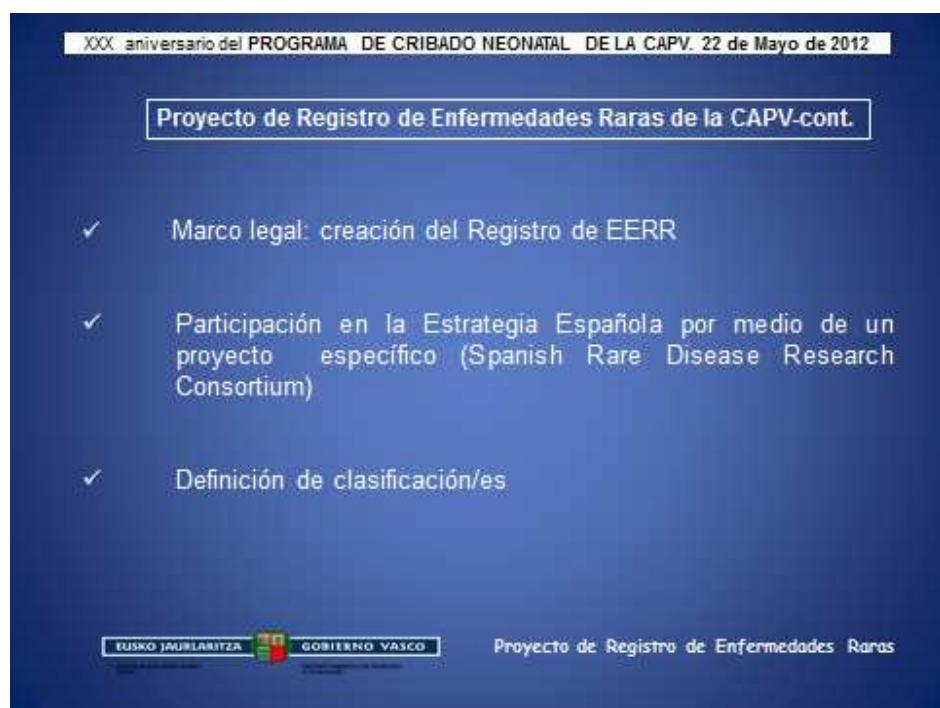
✓ Creación de un grupo de trabajo:
- Mercedes Espada
- Larraitz Arriola
- Ruth Martínez
- M Isabel Izarzugaza



✓ Diseño de un estudio piloto

EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO

Proyecto de Registro de Enfermedades Raras



XXX aniversario del PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE LA CAPV. 22 de Mayo de 2012

EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO

Proyecto de Registro de Enfermedades Raras

XXX aniversario del PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE LA CAPV. 22 de Mayo de 2012

CLASIFICACIONES DE ENFERMEDADES RARAS			
	CIE - 10	CIE - 9 MC	OMIM
Aciduria glutárica Tipo I	E 723	270.7	231670
Acondroplasia	Q 774	756.4	100800
Agammaglobulinemia ligada a X Agammaglobulinemia ligada a X, tipo 2 AGM X 2 Agammaglobulinemia ligada a X; XLA	D 800 — —	279.04 — —	300300 300310 300755
Aniridia Aniridia + Ataxia cerebelosa + Retraso Mental = Síndrome Gillespie	Q 131 —	743.45 759.89	106210 206700

EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO

Proyecto de Registro de Enfermedades Raras

Ventajas

- ☞ Hay registros que ya están creados
- * Tenemos experiencia

Inconvenientes

- ☹ Nadie trabaja para el futuro registro de EERR
- ☹ Todavía no hay soporte legal
- ☹ Existe una gran dispersión
- ☹ Utilizamos varias clasificaciones, todavía sin "traducir"
- ☹ Hay que construir una nueva aplicación

Para terminar

- Estamos dando los primeros pasos
- Aprovechamos esfuerzos anteriores y tendremos en el futuro un nuevo registro
- Tarea.... bastante complicada a la que le estamos poniendo mucho ánimo

¡¡¡ Eskerrik asko – Gracias !!!

