



***Evaluación del Programa de Cribado Neonatal  
de Enfermedades Endocrino-Metabólicas.  
Asturias, 2018***



Programa de  
**Cribado Neonatal**  
del Principado de Asturias

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES ENDOCRINO-METABÓLICAS.  
"PRUEBA DEL TALÓN"

## ***Evaluación del Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-metabólicas, Asturias 2018.***

Fecha del Informe: Noviembre de 2019

Fuentes de datos: Laboratorio de cribado y unidades clínicas de seguimiento infantil

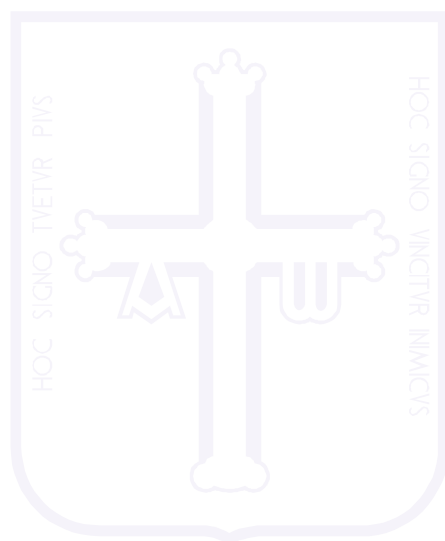
Elaboración del Informe: Eva García Fernández. Servicio de Salud Poblacional, Dirección General de Salud Pública.

Agradecimientos a todo el personal que participa y hace posible el programa:

- Personal de maternidad y pediatría que toma las muestras y recoge los datos personales
- Laboratorio de cribado
- UCSI
- Unidades clínicas de diagnóstico y tratamiento
- Personal de atención primaria que informa a las familias

## INDICE

Abreviaturas .....	4
Introducción .....	5
Organización del programa en Asturias .....	7
Evaluación de criterios de calidad del cribado de enfermedades endocrino-metabólicas ...	9
Evaluación del cribado de Anemia Falciforme.....	23
Consideraciones especiales .....	26
Conclusiones.....	27
Propuestas de mejora .....	29
Bibliografía .....	30
Anexo: Indicadores desagregados por hospital de nacimiento .....	31



**ABREVIATURAS**

AF	Anemia falciforme
EM	Enfermedad metabólica
FQ	Fibrosis quística
FAS/FAC/FAD	Fracción de hemoglobina S, C, D
FP	Falso positivo
GA-I	Acidemia glutárica tipo I
H	Hospital
Hb	Hemoglobina
HC	Hipotiroidismo congénito
HUCA	Hospital universitario central de Asturias
LCHADD	Déficit de 3-hidroxi-acil-coA deshidrogenasa de cadena larga
MCADD	Déficit de acil-coA deshidrogenasa de cadena media
Nº	Número
P95-P75-99	Percentil 75, 95, 99
PKU	Fenilcetonuria
RN	Recién nacido
RNCE	Recién nacidos de características especiales: peso $\leq 1500$ g y/o gestación $\leq 33$ SG y/o de una gestación múltiple (homocigotos) y/o enfermos críticos
SNS	Sistema nacional de salud
TIR	Tirosina (o tripsinógeno) inmunorreactiva
TM	Toma de muestra
UCSI	Unidad clínica de seguimiento inmediato
SG	Semana de gestación
SICN	Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal
U	Universitario
VP	Verdadero positivo
VPP	Valor predictivo positivo

## INTRODUCCION

El Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-Metabólicas es uno de los programas preventivo-asistenciales de Salud Pública. Las actividades llevadas a cabo dentro del marco del programa van encaminadas a la detección precoz, diagnóstico y tratamiento temprano así como seguimiento de un grupo heterogéneo de metabopatías causadas por mutaciones genéticas que se transmiten, en general, de forma autosómica recesiva. La expresión clínica de este grupo de enfermedades se traduce en una serie de síntomas y signos que una vez que aparecen son irreversibles y altamente incapacitantes para quien las padece.

La detección en fase presintomática mediante cribado forma parte de las actividades de prevención de las enfermedades que se recogen en el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, sobre cartera de servicios comunes de salud pública, atención primaria y especializada.

Por otro lado, en el preámbulo de la Orden SSI/2065/2014 se recogen las conclusiones de un grupo de trabajo creado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, entre las que se expone que los cribados neonatales están incluidos entre aquellos para los que se dispone de suficiente evidencia científica sobre los beneficios en salud y de estudios de coste efectividad que avalan su inclusión en la cartera de servicios. Por todo lo anterior, los programas de cribado neonatal están dentro de la Cartera Común Básica del Servicio Nacional de Salud.

Además se enfatiza en la importancia de disponer de un sistema de información que permita a nivel autonómico y estatal realizar un correcto seguimiento y evaluación de estos programas de carácter poblacional y de un sistema de gestión de la calidad que permita abordar de manera homogénea en todas las comunidades autónomas los procesos de cribado.

En la Orden SSI/203/2015 se regula la finalidad, usos y estructura, del “Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud (SICN)”. El fichero contiene los datos relacionados con la detección, diagnóstico y seguimiento de los casos diagnosticados para alguna de las enfermedades, que forman parte del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud y de los programas de cribado neonatal específicos de las comunidades autónomas o Ciudades de Ceuta y Melilla. Se trata de un sistema de información dependiente de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, en el que se vuelca la evaluación con periodicidad anual y que permite evaluar el cribado de estas enfermedades, tanto a nivel autonómico como nacional.

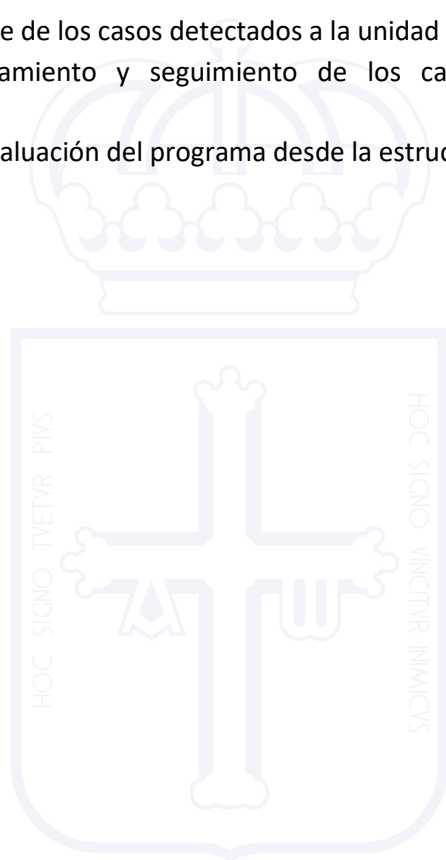
En el documento elaborado por el grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública sobre los “Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud”<sup>(1)</sup> se establecen, entre otros, los siguientes requisitos de calidad para la implantación de programas de cribado poblacionales:

- Cobertura poblacional y equidad.
- Planificación operativa y coordinación.

- Sistema de información del programa.
- Decisión informada.
- Protección de datos personales y garantía de confidencialidad
- Plan de evaluación y calidad.

Las etapas clave en las que se divide el programa para las que se definen los objetivos de calidad:

- Toma de muestra.
- Transporte de las muestras.
- Recepción de las muestras, análisis y obtención de resultados por parte del laboratorio de cribado neonatal.
- Derivación urgente de los casos detectados a la unidad clínica de seguimiento.
- Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos recibidos en la Unidad Clínica de Seguimiento.
- Coordinación y evaluación del programa desde la estructura de Salud Pública.



## ORGANIZACIÓN DEL PROGRAMA EN ASTURIAS

El programa se inició en Asturias en el año 1982 con el cribado de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria, tras su implantación a nivel nacional de la mano del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad.

El 1 de octubre de 2014 se amplió el cribado a las seis primeras enfermedades recogidas en la citada Cartera Común Básica y el 1 de febrero de 2017 se incluyó la última, la anemia falciforme. Los objetivos, organización, e indicadores para la evaluación del programa están publicados en los documentos Programa de Cribado Neonatal del Principado de Asturias, Parte I<sup>(2)</sup>, y Parte II (cribado neonatal de anemia falciforme)<sup>(3)</sup>.

El objetivo del programa en Asturias es el **diagnóstico y tratamiento precoz** de un grupo de las siete enfermedades incluidas en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud, antes de su debut clínico y/o del establecimiento de secuelas irreversibles.

El total de enfermedades para las que se hace actualmente el diagnóstico precoz son las siguientes:

- Hipotiroidismo congénito (HC).
- Fenilcetonuria (PKU).
- Déficit de acil-coA deshidrogenasa de cadena media (MCADD).
- Déficit de 3-hidroxi-acil-coA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD).
- Acidemia glutárica tipo I (GA-I).
- Fibrosis quística (FQ).
- Anemia falciforme (AF).

Participan en el programa todos los hospitales con partos de la comunidad (públicos y privados), un laboratorio de cribado y varias unidades clínicas de seguimiento, lo que constituye un reto organizativo, para conseguir que el diagnóstico definitivo y la instauración del tratamiento se realicen en el menor tiempo posible.

El procedimiento de desarrollo del programa se hace procurando minimizar la ansiedad y los trastornos ocasionados a los padres de un lactante de menos de quince días de vida, en aquellos casos en los que es necesario repetir la recogida de muestra o realizar estudios adicionales para confirmación diagnóstica.

Los hospitales responsables de la toma de muestras y su transporte al laboratorio de cribado son los siguientes:

- Hospital de Jarrio: área I.
- Carmen y Severo Ochoa (Cangas del Narcea): área II.
- Hospital Universitario San Agustín (Avilés): área III.
- Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo): área IV.

- Hospital Universitario de Cabueñes (Gijón): área V.
- Hospital del Oriente de Asturias (Arriondas): área VI.
- Hospital Álvarez Buylla (Mieres): área VII.
- Hospital Valle del Nalón: área VIII.
- Centro Médico de Asturias: (Oviedo).

Los casos detectados por el laboratorio de cribado, centralizado en el HUCA se derivan, en el menor tiempo posible, a:

- La unidad clínica de seguimiento inmediato (UCSI) del HUCA: los cribados positivos de fibrosis quística y enfermedades metabólicas.
- Las unidades de hematología pediátrica del HUCA y hospital de Cabueñes los cribados positivos de anemia falciforme.

El seguimiento de los casos de HC está centralizado en tres hospitales:

- HUCA: áreas II, IV, VII y VIII.
- Hospital de Cabueñes: áreas V y VI.
- Hospital San Agustín: áreas I y III.

Por último, la información sobre los nacimientos ocurridos en la comunidad se obtiene de las declaraciones anuales de los citados hospitales. Para los nacimientos en el domicilio no existe por el momento otro sistema de registro que no sea el de muestras enviadas a estudio, lo que aumenta la posibilidad de que se produzca alguna pérdida entre los recién nacidos fuera del ámbito hospitalario.

A continuación se exponen los resultados para el período comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2018 y la evolución de la serie histórica desde la ampliación del programa a varias enfermedades en 2014 y de la anemia falciforme desde 2017.

En el anexo se recogen los datos de varios indicadores, que forman parte del sistema de información nacional del cribado neonatal y otros dos que son de interés a nivel de comunidad autónoma, de los que se dispone de información desagregada por hospitales.



## EVALUACIÓN DE LOS CRITERIOS DE CALIDAD DEL CRIBADO DE ENFERMEDADES ENDOCRINO-METABÓLICAS (OCTUBRE 2014-DICIEMBRE 2018)

Para esta evaluación se tienen en cuenta los resultados del programa ampliado desde el 1 de octubre de 2014, para el cribado de HC, FQ, PKU, MCADD, LCHADD y GA-I.

La evaluación del cribado de AF, dado que se inició el 1 de febrero de 2017 se analiza por separado en lo que se refiere a los resultados específicos por enfermedad, aunque los resultados generales le son aplicables.

Se lleva a cabo teniendo en cuenta los indicadores recogidos en el sistema de información del programa poblacional de cribado neonatal del sistema nacional de salud<sup>(4)</sup>. Algunos de los indicadores incluidos en este documento tienen asignado un estándar que se recoge en este documento y se señala aquellos valores que cumplen dicho valor, con un color diferente en función del nivel de cumplimiento, óptimo o aceptable.

Así mismo, se va a estructurar el contenido del análisis de los indicadores siguiendo el patrón del sistema de información del programa poblacional de cribado neonatal del sistema nacional de salud.

### 1. DATOS GENERALES

#### 1.1 Participación en el programa

Hay que tener en cuenta que la cobertura del programa es del 100%, es decir, se oferta a la totalidad de los recién nacidos (RN) de la comunidad. Este indicador mide la efectividad del programa e indica el grado de aceptabilidad por parte de la población<sup>(4)</sup>.

En este período de estudio han participado en el programa 26521 RN, el 99,51% de los nacidos en la comunidad (26647), con mínimas variaciones anuales, siempre por encima de 99,5%, es decir alcanzando un valor considerado óptimo, según los objetivos de calidad establecidos por el ministerio de sanidad, que considera aceptable una participación  $\geq 95\%$ , y óptima si es  $\geq 99\%$ , como se indica en la tabla 1.

En 2018 los RN incluidos en el programa fueron 5782 de los 5805 nacidos contabilizados en Asturias, lo que supone el 99,6%, dentro del nivel óptimo dentro del estándar establecido. (Ver datos desagregados por hospitales en anexo).

Tabla 1. Tasa de participación						Objetivos	
Año	2014	2015	2016	2017	2018	Óptimo	Aceptable
% de RN con toma de muestra/ Nº RN en la CCAA	99,7%	98,9%	99,9%	99,7%	99,5%	99%	95%

#### 1.2 Intervalo de tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento y la fecha de la toma de muestra

Este indicador se define como la edad del RN en horas en la fecha de la toma de primera muestra de sangre de talón. Permite la medición del objetivo de calidad en lo que se refiere al tiempo de toma de muestra. En el grupo de trabajo del ministerio de sanidad se ha establecido una toma única en el intervalo de tiempo adecuado que se ha consensuado entre las 24 y 72 horas de vida<sup>(4)</sup>.

Sin embargo, en nuestra comunidad autónoma se ha establecido una modificación del criterio de tiempo mínimo de la toma de muestra en 48 horas con lo que se pretende aumentar la fiabilidad del resultado y disminuir la posibilidad de falsos positivos, sobre todo en HC.

En lo que se refiere a este indicador, se ha alcanzado el objetivo en grado aceptable en los años 2014, 2016, 2017 y 2018 en los que al menos el 95% de los RN tenían como máximo en 72 horas de vida, como se refleja en la tabla 2, en la que se recoge también el estándar establecido. (Ver datos por desagregados por hospitales en el anexo).

Tabla 2. RN con TM entre 48-72 horas						Objetivos	
Año	2014	2015	2016	2017	2018	Óptimo	Aceptable
P95 y P99 horas entre fecha de nacimiento y fecha de toma de muestra de RN	95%	93%	98%	94%	95%	99%	95%

### 1.3 Primeras muestras no válidas para análisis

Cuando el procedimiento de impregnación del papel en la toma de muestra no es el adecuado, la muestra no puede ser utilizada para el análisis, lo que supone tener que solicitar una segunda, con el consiguiente trastorno para los padres y para los servicios sanitarios, además de una demora en el diagnóstico.

Este indicador permite la medición de la calidad de la muestra para garantizar la calidad y adecuación de la misma<sup>(4)</sup>.

El resultado de los datos que se refieren a las 1ª muestras no válidas han oscilado dentro del margen considerado como aceptable en los criterios de calidad durante los años 2016, 2017 y 2018, pero en todos ellos todavía lejos del nivel óptimo. En la tabla 3 se muestran los resultados desde 2014, así como los estándares óptimo y aceptable establecidos por el grupo de trabajo. (Ver datos por desagregados por hospitales en el anexo).

Tabla 3. Muestras no válidas (1ª muestra)						Objetivos	
Año	2014	2015	2016	2017	2018	Óptimo	Aceptable
Nº RN 1ª muestra no válida/ Nº RN analizados	2,82%	2,54%	1,58%	2,02%	1,55%	≤ 0,5%	≤ 2%

**1.4 Intervalo de tiempo transcurrido entre la extracción de sangre y la llegada de la muestra al laboratorio de cribado (tiempo de entrega de la muestra):**

Dentro del grupo de trabajo se ha establecido como objetivo de criterio de calidad garantizar la recepción de muestras por el laboratorio, evitando el extravío y dentro de un plazo que se considera adecuado<sup>(4)</sup>.

El objetivo óptimo establecido dentro de los criterios de calidad del programa de cribado para el intervalo de tiempo transcurrido entre la extracción de sangre y la llegada de la muestra al laboratorio consiste en que el 95% de las muestras lleguen al laboratorio en los 3 primeros días y el 99% en los primeros 4 días.

Este objetivo ha alcanzado el nivel óptimo en 2017, sin embargo en 2018, se vuelve al nivel aceptable, ya que aunque el 95% de las muestras llega dentro de las 36 horas, el 99% se alcanza en este caso a los 5 días, según los datos que se muestran en la tabla 4. (Ver datos por desagregados por hospitales en el anexo).

Hay que tener en cuenta que existe una variabilidad en el intervalo de recepción achacable a la coincidencia con festivos y puentes del año, dado que el registro se hace en días naturales. En el laboratorio se anota la demora respecto al día esperado de recepción.

Tabla 4. Tiempo de entrega en días desde la extracción a entrega en laboratorio						Objetivos	
P95 y P99 en días entre toma de muestra y recepción en laboratorio	2014	2015	2016	2017	2018	Óptimo	Aceptable
P95	4	4	3	3	3	P95≤3 días	P95≤4 días
P99	5	5	5	4	5	P99≤4 días	

**1.5 Trazabilidad**

Expresa el grado de cumplimiento del programa por parte del laboratorio y se va a medir a través del porcentaje de niños que completan el proceso de cribado<sup>(4)</sup>.

Del total de RN participantes en el cribado neonatal entre los años 2014 y 2018 que han sido 26522, han completado el proceso de cribado 26500, el 99,92%. Por lo tanto, se puede considerar que en todos los años se ha llegado a un nivel aceptable en lo que se refiere al grado de cumplimiento del programa, según se muestra en la tabla 5.

No han podido completarlo 22, bien por abandono o fallecimiento, o por exceder los plazos establecidos como criterio de calidad en la captación. Estos casos se excluyen del cálculo del resto de indicadores.

En 2018 el número de participantes fue de 5782 y han completado el cribado 5777, lo que se corresponde con el 99,91 de los RN cribados.

De los 4 que no lo finalizaron y se conoce el desenlace, 2 fueron exitus y uno ha recibido una transfusión sanguínea.

Tabla 5. Trazabilidad						Objetivos	
	2014	2015	2016	2017	2018	Óptimo	Aceptable
Nº RN con resultado final/ Nº RN analizados	99,52%	98,89%	99,90%	99,69%	99,91	100%	99%

## 2. INDICADORES ESPECIFICOS PARA CADA ENFERMEDAD INCLUIDA EN EL CRIBADO

### 2.1 Intervalo de tiempo de respuesta del laboratorio de cribado

Se refiere al tiempo que pasa entre la recepción de la primera muestra por el laboratorio y la obtención de un resultado válido, ya sea positivo, negativo o dudoso. Uno de los objetivos de calidad planteado para la totalidad del SNS es la obtención del resultado con la primera muestra recogida sea como máximo de 3 días. El tiempo de respuesta del laboratorio es un punto clave para garantizar la efectividad del programa y que la remisión de los casos positivos se realice en un tiempo óptimo<sup>(4)</sup>.

El objetivo establecido se cumple para el HC a un nivel aceptable, dada la relevancia de la implementación del tratamiento que tiene que ser lo más precoz posible para evitar la aparición de complicaciones irreversibles, por lo que se maneja como una urgencia. Sin embargo, en el resto de enfermedades están por encima del estándar establecido.

Hay tres factores, al menos, que influyen claramente en el retraso del tiempo de respuesta:

- La demora en la hora de llegada del transporte de muestras al laboratorio, que ocasionalmente impide que las muestras afectadas entren al análisis en curso en el día de la recepción.
- La agrupación de muestras para procesamiento de TIR para el cribado de FQ y AF debido al bajo número de nacimientos en nuestra comunidad.
- Las averías en los analizadores (caso del espectrómetro de masas en tándem en el 2017).

En la tabla 6 se muestran los tiempos de respuesta para cada una de las enfermedades incluidas en el programa y los estándares óptimo y aceptable establecidos por el grupo de trabajo. Se puede observar que este intervalo de tiempo se cumple en grado óptimo para el HC, dada la relevancia que tiene el diagnóstico lo más precoz posible en este caso, como se menciona anteriormente. Sin embargo, el objetivo no se cumple para el resto de las enfermedades cribadas a excepción de la fibrosis quística en el año 2015.

Tabla 6. Tiempo de respuesta del laboratorio de cribado							Objetivos	
P95 y P99 en días entre recepción en laboratorio y comunicación del 1º resultado	2014	2015	2016	2017	2018		Óptimo	Aceptable
HC	95%	3	2	2	2	3	P95 ≤ 3 d P99 ≤ 4 d	P95 ≤ 3 d
	99%	3	3	4	3	4		
FQ	95%		3	4	4	4		
	99%		4	6	5	6		
PKU, MCADD, LCHADD, GA-I	95%		2	4	6	4		
	99%		6	6	14	5		
AF	95%					5		
	99%					6		

## 2.2 Solicitudes de nueva muestra por resultado dudoso

El indicador que se plantea desde el grupo de trabajo de la comisión de salud pública es el porcentaje de solicitudes de una nueva muestra cuando el resultado está alterado, ya sea para confirmarlo como caso positivo o falso positivo si, después de un segundo análisis, el resultado que se obtiene es negativo<sup>(4)</sup>.

En la tabla 7 se muestran el número de casos en los que se solicitó una segunda muestra por resultado dudoso/positivo en la primera durante el total del período de estudio. Para la suma de todas las metabopatías a estudio fueron el 1,49%. En todos los casos está por debajo del 1%, siendo el valor más alto para la FQ con un 0,73%. En todos los casos hay un cumplimiento óptimo del objetivo, ya que están por debajo del 1% cada una de ellas.

Tabla 7. Nº de RN que precisaron nueva muestra por resultado dudoso/positivo 2014-2018									Objetivo	
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF 2017-2018	Óptimo	Aceptable
Nº RN que necesitaron repetir la TM	55	194	20	35	4	87	395	0	≤1%	≤2%
Nº solicitudes nueva muestra/ Nº RN analizados	0,21%	0,73%	0,08%	0,13%	0,02%	0,33%	1,49%	0		

En la tabla 8 se muestran los resultados del año 2018, entre los que destaca el porcentaje de solicitud de 2ª muestra para la FQ que llega casi al 1% y el porcentaje del total para las metabopatías que es del 1,75%. Todas las enfermedades cribadas, también el último año de estudio, cumplen el criterio del objetivo en grado óptimo, aunque con la FQ casi en el límite. No se supera el 1% en ninguna individualmente.

Tabla 8. Nº de RN que precisaron nueva muestra por resultado dudoso/positivo 2018									Objetivo	
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF 2017-2018	Óptimo	Aceptable
Nº RN que necesitaron repetir la TM	12	56	1	12	1	19	101	0	≤1%	≤2%
Nº solicitudes nueva muestra/ Nº RN analizados	0,21%	0,97%	0,02%	0,21%	0,02%	0,33%	1,75%	0		

### 2.3 Intervalo de tiempo entre el nacimiento y la comunicación del resultado final

Con este indicador se pretende obtener el tiempo que transcurre entre el nacimiento del recién nacido y la comunicación del resultado final por parte del laboratorio cuando se ha solicitado una segunda muestra por haber obtenido un resultado positivo o dudoso en la primera muestra válida. Es un punto clave para reducir lo máximo posible la edad del diagnóstico y tratamiento de los casos positivos<sup>(4)</sup>.

Para este indicador, según se puede observar en la tabla 9 se dispone de los datos de 2018. En general el objetivo propuesto se ha cumplido en grado óptimo para todas las enfermedades cribadas, excepto en el caso de la fibrosis quística y la acidemia glutárica I en el que se alcanza en nivel aceptable. Este año no ha habido ningún caso detectado de anemia falciforme.

Tabla 9. Tiempo transcurrido hasta resultado final. 2018									Objetivo	
P95 y P99 de días entre el nacimiento y comunicación del resultado final		HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	AF	Óptimo	Aceptable
95%		12	30	12	18	10	17	0	P99<20 d P99<30 d (FQ)	P95<30 d P95<30 d (FQ)
99%		13	47	12	18	10	23	0		

### 2.4 Intervalo de tiempo de remisión del caso a la unidad de seguimiento

En nuestra comunidad, dada la estructura organizativa del programa de cribado de metabolopatías y el escaso número de casos positivos, se comunican todos el en mismo día que son detectados o al día siguiente laborable si el resultado se obtiene en día festivo.

En la tabla 10 se muestran el número de casos que se ha derivado a la unidad de clínica de seguimiento inmediato a lo largo del período de estudio de cada una de las enfermedades incluidas en el programa de cribado neonatal, así como el resultado del indicador propuesto por el grupo de trabajo de la comisión de salud pública. Se observa que se cumple para todas las enfermedades endocrinometabólicas que son derivadas a la UCSI el mismo día que se confirman como casos positivos.

Algunos de los RN derivados a la UCSI no se confirman definitivamente como caso, si no que se descartan como falsos positivos, portadores o una mutación genética no descrita.

Tabla 10. Nº de RN derivados a la UCSI para confirmación de Dx. 2014-2018								Objetivo
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	Óptimo/Aceptable
Nº RN derivados a UCSI	10	29	1	7	0	4	51	P100≤1 día
P100 en días desde comunicación de resultado y derivación a UCSI	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	

En 2018 se derivaron a esta unidad 16 niños, de los que se 9 se confirmaron definitivamente como caso de metabolopatía y el resto fueron etiquetados como 6 falsos positivos de FQ y 1 hipertirotropinemia transitoria, una vez completados los estudios. 2 de los de MCADD que se han considerado casos, de momento, están pendientes de algún estudio.

En la tabla 11 se muestran en total de niños derivados a la UCSI por haber dado positivo en el cribado, una vez analizadas dos muestras y el porcentaje de los que han sido derivados en el plazo de un día desde la detección del caso positivos. Se puede apreciar que todos ellos cumplen el objetivo planteado, ya que son derivados el día de la detección.

Tabla 11. Nº de RN derivados a la UCSI para confirmación de Dx. 2018								Objetivo
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	Óptimo/Aceptable
Nº RN derivados a UCSI	5	7	1	3	0	0	16	P100≤1 día
P100 en días desde comunicación de resultado y derivación a UCSI	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	

## 2.5 Falsos positivos del cribado

En el grupo de trabajo de la comisión de salud pública se han propuesto varios indicadores para el análisis de los falsos positivos que se producen en el programa de cribado<sup>(4)</sup>:

- Porcentaje de FP sobre la primera muestra (FP1): porcentaje de RN con valor positivo/dudoso en la primera muestra que no se confirma, es decir con resultado normal en la segunda muestra y que, por lo tanto, se descartan.
- Porcentaje de FP sobre la segunda muestra (FP2): porcentaje de casos positivos del cribado que se envían a la UCSI y tras completar estudios no se confirma el diagnóstico.
- Porcentaje total de FP: FP1+ FP2.

Los niveles óptimo/aceptable están pendientes de definirse, una vez consensuados los protocolos y algoritmos de cribado para cada enfermedad.

Durante el período de estudio, de todos los RN a lo que se ha solicitado otra muestra para confirmar el resultado del primer test, 320 RN (1,13%) se descartan porque el análisis de la segunda muestra da un resultado negativo.

Se han detectado 39 niños que fueron derivados a la UCSI para completar los estudios y hacer un diagnóstico definitivo.

La FQ es la patología en la que se han registrados más casos para descartar, dado que se detectan, además de los positivos, los portadores que suponen en este período un 0,59%, como se puede observar en la tabla 12.

Por otro lado, en los que se refiere a la AF, se registra un 0,44 % de heterocigotos que, por tanto, no precisan seguimiento especial y también se descartan.

**Tabla 12. FP1, FP2 TOTAL FP. 2014-2018**

	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF 2017-2018
<b>FP1</b>	46	154	13	25	4	78	<b>320</b>	0
<b>% RN con resultado dudoso en 1ª muestra y normal en la 2ª/RN analizados</b>	0,17%	0,51%	0,05%	0,10%	0,02%	0,29%	<b>1,13%</b>	0
<b>FP2</b>	10	23	0	3	0	3	<b>39</b>	52
<b>% RN con resultado positivo en cribado que no se confirmar con pruebas dx/RN analizados</b>	0,04%	0,09%	0%	0,01%	0%	0,01%	<b>0,15%</b>	0,44%
<b>Total FP</b>	56	157	13	28	4	81	<b>359</b>	52
<b>% total FP</b>	0,21%	0,59%	0,05%	0,11%	0,02%	0,31%	<b>1,28%</b>	0,44%

El mayor porcentaje de casos a descartar en 2018 corresponde también a la FQ, con el 0,93%, seguido de la GA-I, con 0,31% de las 2ª muestras que han sido analizadas. En esta enfermedad, no se ha confirmado ningún caso en el último año a estudio, como se puede ver en la tabla 13.

En lo que se refiere a los casos derivados a la UCSI y que no se confirman, el porcentaje es del 0,12., casi todos portadores de FQ, igual que ocurre con las 2ª muestras analizadas por resultado dudoso, que también son mayoritariamente debidas a esta enfermedad.

El punto de corte está ajustado para que el porcentaje de FP detectados esté por debajo del 1 %, cabe la posibilidad de replantearse disminuirlo para disminuir la posibilidad de que se produzca una pérdida de casos.



Tabla 13. FP1, FP2 TOTAL FP. 2018

	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF
<b>FP1</b>	7	48	0	8	1	18	<b>82</b>	0
<b>% RN con resultado dudoso en 1ª muestra y normal en la 2ª/RN analizados</b>	0,12%	0,83%	0,00%	0,14%	0,02%	0,31%	<b>1,42%</b>	0
<b>FP2</b>	1	6	0	0	0	0	<b>7</b>	26
<b>% RN con resultado positivo en cribado que no se confirmar con pruebas dx/RN analizados</b>	0,02%	0,10%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	<b>0,12%</b>	0,45%
<b>Total FP</b>	8	54	0	8	1	18	<b>89</b>	26
<b>% total FP</b>	0,14%	0,93%	0,00%	0,14%	0,02%	0,31%	<b>1,54%</b>	0,45%

## 2.6 Casos detectados por el cribado

La tasa de detección se define como los casos nuevos captados por el programa, es decir con resultado positivo durante el proceso de cribado. Es un factor importante para la toma de decisiones estratégicas en un programa de cribado poblacional. El proceso de cribado debe tener una alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo<sup>(4)</sup>.

En la tabla 14 se recoge el número de cribados positivos tras el proceso completo de cribado para cada una de las metabolopatías y la AF incluidas en el programa y que serán los que se deriven a las unidades de seguimiento para confirmación diagnóstica, así como la tasa por mil RN analizados en el período de estudio.

La enfermedad en la que se detectan más cribados positivos es la AF, con una tasa del 4,38 1‰ RN analizados, seguida de FQ con el 1‰. Teniendo en cuenta que el período de estudio para la AF es desde el mes de febrero de 2017.

Tabla 14. Tasa de casos positivos detectados por el cribado 2014-2018

	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF 2017-2018
<b>Nº de casos + detectados</b>	10	29	1	7	0	4	<b>51</b>	52
<b>Nº RN + detectados en cribado/ RN analizados</b>	0,38‰	1,09‰	0,04‰	0,26‰	0	0,15‰	<b>1,92‰</b>	4,38‰

En el año 2018 la tasa de detectados positivos para las enfermedades del cribado es equivalente en lo que se refiere a la frecuencia, siendo la AF y la FQ las que más positivos tienen. La AF tiene una tasa del doble que la de la suma de todas las metabolopatías, como se puede apreciar en la tabla 15.

Tabla 15. Tasa de casos positivos detectados por el cribado 2018

	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF 2018
Nº de casos + detectados	5	7	1	3	0	0	16	26
Nº RN + detectados en cribado/ RN analizados	0,42‰	0,59‰	0,08‰	0,25‰	0	0	1,35‰	2,19‰

## 2.7 Valor predictivo positivo de la prueba

Se trata del porcentaje de casos de los que se hace una confirmación diagnóstica en relación con el total de casos positivos en el cribado. Este es uno de los valores que influye en la validez de la prueba. Para el cálculo de los niveles óptimo/aceptable hay que tener en cuenta los protocolos y algoritmos de cribado de cada una de las enfermedades incluidas en el programa y que están pendientes de definir<sup>(4)</sup>.

Cabe destacar que de los 10 casos de hipotiroidismo congénito diagnosticados, 9 se han detectado con el cribado general, y el décimo con el cribado en 2ª etapa de RNCE (por lo que no se incluye en el cálculo del VPP).

Para todo el período de estudio, el VPP es mayor para la detección de HC y la menor para GA-I y la AF.

Tabla 16. VPP 2015-2018

	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	AF 2017-2018
Nº casos confirmados	9	4	1	4	0	1	1
Nº casos confirmados (VP)/ FP+VP	25,07%	6,26%	10%	12,50%	0	1,22%	3,85%

En 2018 el VPP es mayor para la PKU, seguida del HC. Hay que tener en cuenta el escaso número de casos que influye en los resultados obtenidos y que en lo que se refiere a la MCADD, están pendiente dos casos de confirmación definitiva.

Tabla 17. VPP 2018

	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	AF 2018
Nº casos confirmados	4	1	1	3	0	0	0
Nº casos confirmados (VP)/ FP+VP	33,33%	1,82%	100%	27,27%	0	0	0

## 2.8 Tasa de detección

Este indicador recoge los casos que se diagnostican definitivamente que proceden del proceso de cribado. Es decir, aquellos positivos que se derivan a la UCSI y que, finalmente, se confirman como diagnosticados definitivos una vez valorados por esta unidad. Es un factor determinante en la toma de decisiones estratégicas en lo que se refiere a un cribado poblacional<sup>(4)</sup>.

La tasa de casos diagnosticados a través del programa de cribado en el período de estudio es, en general, escasa, siendo la de HC con un 0,34‰ la mayor de las enfermedades cribadas, como se puede ver en la tabla 18.

Tabla 18. Tasa de casos diagnosticados procedentes del cribado 2014-2018								
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF 2017-2018
Nº diagnosticados por cribado	9	4	1	4	0	1	19	1
% RN diagnosticados por cribado/RN analizados	0,34‰	0,15‰	0,04‰	0,15‰	0	0,04‰	0,72‰	0,08‰

En 2018 también es el HC la enfermedad cribada con más casos detectados a partir del programa, seguida de cerca este año por la MCADD, aunque en ésta dos de los niños considerados caso están pendientes de pruebas para el diagnóstico definitivo.

Tabla 19. Tasa de casos diagnosticados procedentes del cribado 2018								
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF 2017-2018
Nº diagnosticados por cribado	4	1	1	3	0	0	9	0
% RN diagnosticados por cribado/RN analizados	0,69‰	0,17‰	0,17‰	0,52‰	0	0	1,56‰	0

## 2.9 Detección de portadores sanos

En nuestra comunidad no se utiliza la técnica propuesta por el grupo de trabajo para la detección de portadores de fibrosis quística, que es la estrategia TIR/ADN/TIR por lo que no se dispone de este dato.

Para el cálculo de este indicador se utiliza la tasa de detección, relevante para la toma de decisiones estratégicas, según el grupo de trabajo. La definición operativa del mismo en este caso es: 1/Nº RN analizados en el año/Nº RN identificados como portadores en el año<sup>(4)</sup>. Se muestran en tanto por mil.

En lo que se refiere a los portadores de anemia falciforme se muestran los datos de los años de introducción de la enfermedad en el cribado, nº absoluto de portadores identificados y la tasa de detección para cada uno de ellos. Como se puede apreciar en la tabla 20, la mayor el parte de los portadores son de FAS.

Tabla 20. Tasa de detección de portadores de AF		
	2017	2018
<b>Nº portadores de FAS</b>	19	23
<b>1/Nº RN analizados/Nº RN portadores FAS</b>	3,12‰	3,98‰
<b>Nº portadores de FAC</b>	4	2
<b>1/Nº RN analizados/Nº RN portadores FAC</b>	0,66‰	0,35‰
<b>Nº portadores de FAD/Otros</b>	2	1
<b>1/Nº RN analizados/Nº RN portadores FAD/otros</b>	0,33‰	0,17‰

## 2.9 Edad en días de los RN a fecha del diagnóstico de confirmación e instauración de tratamiento o alta

El objetivo último de un programa del cribado neonatal es instaurar el tratamiento y/o las medidas higiénico-dietéticas que precisen los niños diagnosticados lo más rápido posible, así como el tratamiento de las complicaciones para evitar o minimizar al máximo posible la aparición de secuelas permanentes que se pueden evitar si se establece un tratamiento precoz<sup>(4)</sup>.

Este indicador depende básicamente de dos factores: los protocolos de detección y diagnóstico elaborados para cada una de las enfermedades a confirmar y los retrasos que se van acumulando a lo largo de las etapas del programa.

En nuestro entorno, debido al escaso número de nacimiento que se produce, no es eficiente montar el dispositivo en el laboratorio para el análisis de las muestras a diario. Sin embargo, dado que el diagnóstico de HC es fundamental que se realice lo más precozmente posible, el análisis de la muestra para esta patología se gestiona como si se tratara de una urgencia, dándole prioridad a la determinación de su marcador de cribado. Por lo tanto, como la espectrometría de masas en tándem que se monta es común para el diagnóstico de PKU, GA-I, MCADD y LCHADD, estas también se analizan todos los días. Por lo tanto el retraso diagnóstico debido al escaso número de muestras a analizar afecta únicamente a la FQ y AF.

Hay otros factores, como la prematuridad, la necesidad de nutrición parenteral y ocasionalmente alguna enfermedad, en las que el retraso en la toma de nueva muestra y por lo tanto del diagnóstico, puede estar justificado por la situación del recién nacido en sí misma.

Además, en relación con los test de detección que se realizan mediante espectrometría de masas en tándem, ha habido dos averías que han supuesto un retraso en la obtención de los resultados del laboratorio, con repercusión sobre el resultado final.

Si la muestra que llega al laboratorio es insuficiente y hay que solicitar otra se intenta, con la primera muestra si es posible, realizar el test para el HC aunque haya que esperar por la segunda muestra para hacer el cribado del resto de patologías a analizar.

El objetivo es realizar la confirmación de las metabopatías incluidas en el cribado, ya sea de diagnóstico o alta, en los siguientes plazos<sup>(4)</sup>:

- Para HC, PKU, MCADD, LCHADD y GA-I: antes de los 15 días de vida y 24 días si se precisa una segunda muestra para alcanzar el nivel óptimo y 17 y 24 días para el nivel aceptable, respectivamente.
- Para FQ: antes de los 35 días de vida, el 100% para nivel óptimo y 95% para el aceptable.
- Para AF: antes de los 30 días de vida, el 100% para nivel óptimo y 95% para el aceptable.

El total de los casos confirmados lo fueron dentro del plazo establecido para el nivel óptimo, teniendo en cuenta, además, que en todos se realiza una segunda muestra antes de etiquetarlos como positivos, excepto el único detectado de AF que sufrió un retraso diagnóstico debido a la dificultad para la localización y cita en consulta. De hecho, fue estudiado con más de un año de vida (405 días) debido a que acudió al servicio de urgencias por síntomas compatibles con la enfermedad.

En números absolutos; a los HC se le instauró el tratamiento en 3 casos a los 6 días, 2 casos a los 7 y otros 2 a los 10 días y 1 caso a los 8 y otro a los 9 días. A los de FQ a los 13 y 19 días y en dos casos a los 34 días. Al único caso de PKU se le dio tratamiento a los 12 días. Los de MACDD recibieron tratamiento a los 12, 13, 14 y 21 días y al del GA-I a los 14 días.

En 2018 hubo un caso de FQ en el que se inició el tratamiento y/o las medidas preventivas antes de la confirmación definitiva.

Tabla 21. Tiempo de instauración de tratamiento								Objetivo	
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GAI-I	AF	Óptimo	Aceptable
Tiempo de instauración de tratamiento	100%	100%	100%	100%	0	100%	0	100% ≤ 15 d (21 si precisa 2ª muestra), excepto: FQ: ≤ 35 d, AF ≤ 30 d	100% ≤ 17 d (24 si precisa 2ª muestra), excepto: 95% FQ: ≤ 35 d, 95% AF ≤ 30 d

## 2.10 Casos ingresados o que han consultado por síntomas clínicos relacionados con la enfermedad antes del resultado de la prueba de cribado

Excepto el caso confirmado de AF que no se pudo localizar para confirmar el diagnóstico hasta que no acudió al hospital con síntomas de la enfermedad, el resto no han presentado síntomas relacionados con la enfermedad antes de la confirmación del diagnóstico tras ser detectados por el programa.

Por lo tanto este indicador alcanza el nivel óptimo para todas las enfermedades cribadas, es decir, que el 0% acuda con síntomas a un centro sanitario antes de ser detectado por el cribado, excepto la AF cuyo retraso diagnóstico fue debido a la imposibilidad de localizarlo.

**2.11 Porcentaje de casos con diagnóstico definitivo**

Según el grupo de trabajo de salud pública, garantizar que se conoce el diagnóstico definitivo de todos los casos detectados como positivos es un objetivo de calidad del programa de cribado neonatal<sup>(4)</sup>.

Durante el periodo de estudio se ha cumplido el objetivo óptimo en la PKU y queda cerca del nivel aceptable la HC. La FQ y sobre todo la AF son lo que tienen un menor porcentaje de casos diagnosticados en proporción a los positivos detectados. En estas dos patologías se detectan como positivos los portadores que son mucho más numerosos que los casos confirmados y que serán descartados una vez derivados a la UCSI y servicios de hematología de referencia.

Tabla 22. Porcentaje de casos diagnosticados por el cribado 2014-2018									Objetivos	
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF 2017/2018	Óptimo	Aceptable
Nº de casos dx	9	4	1	3	0	1	19	1		
Nº de casos +	10	29	1	7	0	4	51	52		
Nº RN + cribado/ RN analizados	90%	14%	100%	43%	0	25%	37%	2%	100%	99%

En 2018 mejora el rendimiento de la detección de casos de MCADD que es del 67%, aunque este resultado todavía es provisional, de hecho uno se ha descartado al realizar nuevos estudios y otro está pendiente de estudio genético que se realizaría en Burgos donde reside actualmente. La PKU cumple el nivel óptimo, ya que el único caso detectado de esta última enfermedad lo ha sido en este año. La proporción de casos de FQ respecto a los portadores es similar a la del total del período de estudio, así como el número de portadores detectados de AF, según se indica en la tabla 23.

Tabla 23. Porcentaje de casos diagnosticados por el cribado 2018									Objetivos	
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF 2018	Óptimo	Aceptable
Nº de casos dx	4	1	1	2	0	0	9	0		
Nº de casos +	5	7	1	3	0	0	16	26		
Nº RN + en cribado/ RN analizados	80%	14%	100%	68%	0	0	56%	0	100%	99%

**2.11 Porcentaje de casos en seguimiento**

Se considera que el seguimiento de los casos diagnosticados forma parte del proceso de cribado. El objetivo que se plantea en esta ocasión es que el 100% estén en seguimiento, como nivel óptimo, o el 99% en el aceptable.

Todos los casos diagnosticados están en seguimiento por las unidades correspondientes y en los hospitales públicos de la comunidad asignados para ello.

Está pendiente de la reevaluación de los HC de los tres últimos años que debe hacerse en 2019.

## **EVALUACIÓN DEL CRIBADO DE ANEMIA FALCIFORME (FEBRERO-DICIEMBRE DE 2018)**

En los 23 meses de desarrollo del programa, han participado en el cribado 11404 RN.

Desde el inicio del cribado esta enfermedad, se ha realizado el diagnóstico de 1 caso de AF. Entre el resto de RN participantes se han detectado 54 portadores sanos (heterocigotos) con distintos perfiles de Hb:

- 40 FAS (portadores de anemia falciforme propiamente dichos)
- 6 FAC
- 1 FAD
- 6 portadores de otros tipos de hemoglobinopatías

En los casos detectados en 2017, el p50 de los días que tardaron en ser vistos en consulta los RN con test positivo fue de 16 días, el p75 32 días y el p90 de 97 días. No se localizaron o no acudieron a la cita 5 niños de los cuales se recuperaron tardíamente tres, a los 180, 396 y 405 días de vida respectivamente.

Sin embargo en 2018 se produce una importante reducción en el tiempo en que acuden a la 1ª consulta. La demora máxima ha sido de 11 días en 1 caso, mientras que el p50 fue de 4 días, igual que el p75 y el p95 ha sido de 6 días. Hay 2 casos en los que no figura ese dato.

El caso confirmado sufrió un retraso diagnóstico debido a la dificultad para la localización para citarlo en consulta, por lo que fue estudiado con más de un año de vida (405 días), en el momento que acudió al servicio de urgencias por síntomas compatibles con la enfermedad.

Hay que tener en cuenta que los RN con test positivo para AF proceden, en casi todos los casos, de familias con uno o los dos progenitores migrantes que mayoritariamente parecen agruparse en las áreas centrales de Asturias (ver anexo). Esto deberá tenerse en cuenta para facilitar la accesibilidad a las consultas, dándoles la posibilidad de realizar el seguimiento en el hospital que les resulte más cercano.

### **Consideraciones acerca del manejo de casos de anemia falciforme:**

El período de estudio en lo que se refiere a la AF es distinto al del resto de las enfermedades, ya que el cribado se inicia a partir del 1 de febrero de 2017. Desde entonces se ha confirmado la detección de 1 caso en 2017 y se han estudiado otros 53 que han resultado ser portadores heterocigotos del rasgo falciforme o de otro tipo de hemoglobinopatías.

Dado el corto período de tiempo de cribado transcurrido y del reducido el número de nacimientos anuales en nuestra comunidad y de las características de la población afectada, es preciso esperar a que pasen varios años para poder establecer la prevalencia real en nuestro medio y el rendimiento del cribado para esta enfermedad.

De hecho, hay que tener en cuenta que el programa de cribado engloba en todos los casos enfermedades de muy escasa prevalencia y, por lo tanto, la evaluación de los beneficios en cuanto a carga de mortalidad, morbilidad y/o de minusvalías evitadas, deben ser realizada a largo plazo.

El seguimiento de los niños con test positivo para anemia falciforme ha resultado más laborioso de lo previsto inicialmente y ha puesto encima de la mesa la necesidad de mejorar la accesibilidad a las consultas, tanto desde el punto de vista geográfico como cultural, de idioma y de recursos, teniendo en cuenta que esta patología incide principalmente en población inmigrante, con problemas sociales en muchos casos.

Tras un primer año que podemos considerar de pilotaje en el cribado de AF, se ha modificado el protocolo de manejo en cuanto a diagnóstico de confirmación, plazos y actuación en prematuros, conforme a las recomendaciones efectuadas en la reunión de consenso de laboratorios de cribado y la SEHOP a nivel nacional.

Estas modificaciones, al menos en parte, han influido en que en el segundo año de implantación del cribado de la enfermedad los plazos de derivación y estudio de casos probables hayan mejorado mucho respecto al primero. De hecho, en 2018, se ha cumplido el nivel óptimo del criterio de calidad establecido por el grupo de trabajo cribado neonatal del ministerio de sanidad y todos han sido diagnosticados o dados de alta, con las recomendaciones procedentes, en menos de 1 mes. En el anexo se pueden consultar los cribados positivos encontrados de AF desagregados por hospitales.

Asimismo en 2018 se ha incorporado al protocolo de diagnóstico y atención inmediata de la AF de la comunidad autónoma, la actuación en materia de consejo genético y oferta de diagnóstico prenatal para futuros embarazos cuando ambos progenitores sean portadores sanos de la enfermedad.



## CONSIDERACIONES ESPECIALES

### Consideraciones acerca de los casos diagnosticados confirmados

De los casos comunicados como confirmados por la UCSI en 2018, la mayor parte, 4 de ellos son hipotiroidismo congénito, todos niñas. 2 HC primario permanente (una con una ectopia tiroidea confirmada) y las otras 2 precisarán una reevaluación a los 3 años para etiquetarlas definitivamente.

Una niña ha sido diagnosticada de fenilcetonuria y otra niña de fibrosis quística.

El resto son MCADD, en total 3, todos niños, uno está pendiente de pruebas genéticas en otra comunidad autónoma, para su diagnóstico definitivo ya que se ha trasladado a vivir a Burgos a los pocos días de nacimiento. Otro estaba pendiente de realización de pruebas en el momento de la notificación de los casos para aportar al SICN, siendo posteriormente descartado con el estudio finalizado, por lo que se excluye tanto en este informe como en el sistema de información nacional.

A todos se les ha tomado una segunda muestra para confirmación en laboratorio previamente y ninguno de ellos ha desarrollado síntomas hasta el momento de la detección.

### Consideraciones acerca del manejo de casos de hipotiroidismo congénito

Hasta un tercio de los hipotiroidismos detectados en el periodo neonatal son transitorios debido a que la mielinización del SNC se completa entre los 36-40 meses de edad, por lo que, exceptuando los casos con diagnóstico inicial de hipotiroidismo permanente (agenesia, ectopia, dishormonogénesis con estudio genético y algunos otros que no la precisarían), está prevista la reevaluación diagnóstica a partir de los 3 años de edad.

De los 7 casos diagnosticados (6 nacidos y detectados en Asturias, y 1 procedente del programa de otra comunidad), 4 están pendientes de reevaluación entre los años 2018 y 2019. Está previsto agruparlas en el año 2019, aunque 2 de ellos ya se han confirmado como transitorios. No obstante se revisarán nuevamente junto con los otros dos pendientes.

De los diagnosticados en 2018, 2 están pendientes de reevaluación diagnóstica a los 3 años que correspondería hacer en 2021. Los otros dos tienen un diagnóstico de HC permanente, por lo que no la precisan.

Además se ha detectado un caso a través del registro de enfermedades raras que fue negativo en el cribado neonatal, es decir, un falso negativo. Desde el laboratorio de cribado se llevarán a cabo las medidas necesarias para detectar la causa.

### Consideraciones acerca del manejo de los portadores sanos

Existe cierta controversia en relación con la detección de portadores sanos en los programas de cribado en lo que se refiere a la FQ y la AF, ya que no constituye en sí mismo un objetivo del cribado.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que proporcionar una información adecuada a las familias junto con el asesoramiento genético y la oferta en tiempo y forma de diagnóstico prenatal, cuando ambos progenitores sean portadores, constituye sin duda un beneficio adicional del programa.

**Consideraciones en situaciones especiales**

Según los requisitos acordados por el grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal<sup>(5)</sup>, existen algunos RN que precisan una consideración especial y a los que, por tanto hay que aplicar condiciones específicas en casa caso. Estas situaciones son las siguientes:

- Grandes prematuros ( $\leq 32$  semanas de gestación): 2ª extracción a los 15 días de vida para cribado de HC.
- Muy bajo peso ( $\leq 1.500$  gr): 2ª extracción a los 15 días de vida para cribado de HC.
- Nutrición parenteral: 2ª extracción al menos 72 h después de su suspensión.
- Transfusión sanguínea: 2ª extracción al menos 72 h después de la última transfusión.
- Partos múltiples del mismo sexo: 2ª extracción a los 15 días de vida para cribado de HC.
- Ingesta de medicamentos madre o RN: 2ª extracción a los 7-14 días para cribado de HC después de la primera.

En la tabla 25 se observa que la segunda muestra de sangre se ha recogido en mayor medida en el año 2017 con un 93% en RN de bajo peso y el 86% de los prematuros, niveles que se han reducido al año siguiente. 2015, primer año en que se dispone de datos, es aquel en que menor porcentaje de 2ª muestras se han recogido.

**Tabla 25. Indicadores específicos para RNCE. 2015-2018**

Año	Bajo peso (< 1.500 gr.)			Prematuros (< 34 SG)			Detección y diagnóstico	
	2ª muestra	Nº RN	%	2ª muestra	Nº RN	%	Test + en 2ª muestra	Casos confirmados
2015	37	48	77 %	57	81	70 %	1	1
2016	48	57	84 %	94	112	84 %	0	0
2017	51	55	93 %	79	92	86 %	1	0
2018	38	45	84,4 %	91	110	82,7 %	0	0
<b>Total</b>	136	160	85 %	230	285	81 %	2	1

**Información complementaria:**

Cabe señalar que no ha habido ningún caso con muerte, ingreso o consulta debida a una de estas enfermedades, antes de su diagnóstico.

Todos los casos diagnosticados de enfermedad endocrino-metabólica disponen ya de diagnóstico definitivo y están en seguimiento (excepto un exitus por otra causa).

### CONCLUSIONES

- Entre el 1 de octubre de 2014 y el 31 de diciembre de 2018, han participado en el *Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas*, 26521 RN y ha permitido el diagnóstico precoz de 19 casos, lo que equivale aproximadamente a 1 de cada 1396 nacimientos en Asturias. Además, tras el inicio en febrero de 2017 del cribado de AF, se ha confirmado un caso de un niño nacido ese año.
- La tasa de participación en el cribado ha sido del 99,5% en 2018. Con mínimas variaciones interanuales, alcanzando siempre el nivel óptimo del objetivo de calidad establecido.
- En cuanto a la edad del RN en horas de la toma de 1ª muestra de sangre de talón, en 2018 se ha alcanzado el objetivo en grado aceptable, ya que el 95% tenían como máximo en 72 horas de vida.
- En relación con la calidad de las muestras, es importante reducir el porcentaje de muestras no válidas que se encuentra aún bastante alejado del 0,5% considerado óptimo. Hay que poner especial atención en aquellos hospitales que presentan porcentajes por encima del 2%. En 2018, en la comunidad se ha alcanzado el 1,5 %, mejorando los resultados de años anteriores que estaban alrededor del 2%.
- El tiempo de entrega de la muestra en 2018 ha alcanzado el nivel aceptable, ya que el 95% ha llegado como máximo en 3 días. Este resultado empeora con respecto al año anterior en que se había alcanzado el nivel óptimo, con el 99% de las muestras recibidas en los 3 primeros días
- El tiempo de respuesta del laboratorio es considerado aceptable cuando al menos en el 95% de los casos se obtiene en 3 días. En 2018, este parámetro se cumple para el HC. En la FQ y la AF se produce un retraso porque se agrupan las muestras para el procesamiento, debido al bajo número de nacimientos en nuestra comunidad y a que las medidas a adoptar en caso de positividad no requieren la necesidad de la toma de una nueva muestra de forma tan inmediata.
- En cuanto al porcentaje de RN participantes en el programa que han completado el proceso de cribado, a lo largo de la serie histórica ha estado por encima del 99% todos los años, menos en 2015 que estuvo ligeramente por debajo ese límite considerado como aceptable. La mayor parte de los que no lo han completado, de los que se conoce el desenlace, fueron exitus antes de finalizarlo.
- El objetivo para el intervalo de tiempo de respuesta del laboratorio de cribado se cumple todos los años en grado óptimo para la HC, pero no para el resto de las enfermedades cribadas a excepción de la FQ en el año 2015 que llega al nivel aceptable.
- A lo largo de la serie histórica, en el 1,5% del total de las metabolopatías se ha solicitado una segunda nueva muestra tras obtener un resultado positivo o dudoso en la primera, siendo la FQ el que tiene unos valores más altos con un 0,73%. Este porcentaje aumentó ligeramente en 2018, hasta el 1,75%. En todas ellas se cumple el objetivo en grado óptimo.
- En nuestra comunidad, todos los captados por el programa se comunican el mismo día que son detectados o al día siguiente laborable si el resultado se obtiene en día festivo o fuera del horario de consulta. Por lo tanto, desde la implantación del programa se ha cumplido el objetivo de que el 100% se comunican en el plazo máximo de un día.

- En cuando a los falsos positivos, durante el período de estudio, de todos los RN a lo que se ha solicitado otra muestra para confirmar el resultado del primer test, 320 RN (1,13%) se descartan porque el segundo resultado es negativo. Por otro lado, 39 niños se derivaron a la UCSI para hacer un diagnóstico definitivo. La FQ es en la que más se descartan, ya que el 0,59% se identifican como portadores. Además, el 0,45% de las AF son heterocigotos y, por tanto, también se descartan.
- La tasa de detección de cribados positivos durante el período de existencia del programa fue del 0,72‰ y 1,56‰ en 2018, para el total de las metabolopatías. El HC es al que más le corresponden tanto en el período completo de estudio, con un 0,34‰, como en el último año. Para la AF es del 4,38‰ desde el inicio del cribado de esta enfermedad, en febrero de 2017.
- Para el total del período de estudio, el mayor VPP encontrado corresponde al HC y el menor valor es el de GA-I. En 2018 el VPP es mayor para la PKU, seguida del HC. Hay que tener en cuenta el escaso número de casos que se detectan, dado que la prevalencia influye mucho en el cálculo.
- La tasa de casos diagnosticados a través del programa de cribado en el período de estudio es del 1,42‰ para el total de metabolopatías cribadas. El HC, con un 0,34‰ es la más prevalente, tanto en el período de estudio completo, como en el año 2018. Con estos resultados, se pone en evidencia la escasa prevalencia de estas enfermedades en nuestro entorno.
- En nuestra comunidad, para la detección de portadores de FQ no se utiliza la técnica TIR/ADN/TIR propuesta, por lo que no se dispone de este dato. Los heterocigotos de AF son sobre todo FAS, 3,12‰ y 3,98‰ de los cribados en el período total y en 2018 respectivamente y las FAC el 0,66‰ y el 0,35‰.
- El tiempo de instauración del tratamiento, tanto en el período completo de estudio como en 2018 se cumplió con el nivel óptimo, ya que el 100% se diagnosticaron antes de los 15 días, excepto el de AF, que fue a los 104 días (el plazo máximo establecido es de 35 días). Cabe destacar que en el caso de FQ detectado en 2018 se inició el tratamiento con la sospecha, es decir antes del diagnóstico definitivo a los 34 días.
- Excepto el caso de AF que no se pudo localizar para confirmar el diagnóstico hasta que no acudió al hospital por presentar síntomas, el resto no ha tenido clínica antes de la confirmación del diagnóstico, por lo que se cumple el objetivo para las enfermedades metabólicas, que es del 0%.
- En cuanto al porcentaje de casos detectados con diagnóstico definitivo, se ha cumplido el objetivo óptimo para la PKU y se acerca al nivel aceptable la HC. La FQ y sobre todo la AF son lo que tienen el menor porcentaje porque se detectan como positivos los portadores, que son mucho más numerosos los enfermos. En 2018 mejora el rendimiento de la detección de casos de PKU, que cumple en el nivel óptimo del 100%, ya que el único caso detectado, durante la serie temporal, lo ha sido en este año.
- Por último todos los casos diagnosticados están en seguimiento por las unidades correspondientes y en los hospitales públicos de la comunidad asignados para ello.
- Está pendiente de la reevaluación de los HC de los tres últimos años que debe hacerse en 2019.

## PROPUESTAS DE MEJORA

A la hora de analizar los resultados obtenidos en la evaluación del programa, como se ha mencionado en varias ocasiones anteriormente, hay que tener en cuenta el escaso número de nacimientos en nuestra comunidad y que la tendencia sigue siendo descendente en la actualidad. Esto condiciona los datos obtenidos y el hecho de que algunos valores sufren importantes oscilaciones con una variación mínima de casos, dada además la baja prevalencia de las enfermedades cribadas en nuestro medio.

Sin embargo, los condicionantes anteriores no pueden ser un impedimento para un desarrollo óptimo del programa, dado que si no se cumplen los estándares de calidad establecidos no se alcanzaría el objetivo fundamental del mismo que es el diagnóstico precoz de las enfermedades cribadas para evitar la aparición de secuelas permanentes de los recién nacidos afectados.

Uno de los aspectos más relevante del programa, la cobertura, alcanza niveles óptimos y, por lo tanto, en relación con ésta hay poco margen de mejora.

No obstante, existen diferentes etapas, tanto en la fase preanalítica como analítica del proceso, que deben ser analizadas en cada uno de los hospitales, teniendo en cuenta las limitaciones propias de las características sociodemográficas y geográficas de cada zona, para detectar aquellos en los que no alcanzan los estándares de calidad, dado que los tiempos en cada uno son acumulativos y todos influyen en el resultado final y, por lo tanto en el retraso del diagnóstico y la instauración del tratamiento.

Existe, por ejemplo margen de mejora en el intervalo de tiempo entre el nacimiento y la toma de muestra, así como en la calidad de la recogida de la misma, con una variabilidad entre unos hospitales y otros que condiciona el resultados total alejado, en ambos casos, del nivel óptimo que se alcanza en algunos hospitales cuando se analizan por separado.

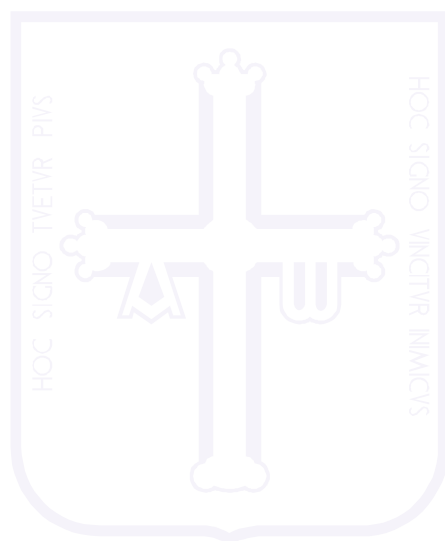
Destaca también el alto porcentaje de tarjetones que no llevan cumplimentados correctamente todos los datos y el porcentaje de demora de entrega de las muestras en algunos hospitales, teniendo en cuenta que sus resultados son muy dispares en relación con otros de características similares en cuanto a número de partos y distancia al hospital de referencia.

En general, tras la evaluación de los resultados del programa desde 2014, se puede afirmar que el funcionamiento del mismo es muy aceptable, teniendo en cuenta las dificultades relacionadas con su gestión y las limitaciones debidas a las características de nuestra población, y es, por tanto, de destacar el trabajo desarrollado por todos los profesionales que forman parte del proceso.

Sin embargo, es conveniente seguir avanzando para intentar alcanzar niveles óptimos en todas las etapas del mismo y que cada área sanitaria tenga en cuenta sus resultados para poder incidir en aquellos aspectos que precisan mejorar para que el nivel global del programa se aproxime al estándar óptimo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud.** Disponible en:  
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ObjetivosCribadoNeonatal.pdf>
2. **Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-Metabólicas del Principado de Asturias, “Prueba del talón”, Parte I.** Disponible en:  
<https://www.asturias.es/portal/site/astursalud/menuitem.2d7ff2df00b62567dbdfb51020688a0c/?vgnextoid=4facc74e40600310VgnVCM10000098030a0aRCRD&vgnextchannel=22e8f05fb1a16110VgnVCM1000008614e40aRCRD>
3. **Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-Metabólicas del Principado de Asturias, “Prueba del talón”, Parte II, Cribado de Anemia Falciforme.** Disponible en:  
<https://www.astursalud.es/documents/31867/36150/Cribado+de+An%C3%A9mia+Falciforme.pdf/5a7c6ffb-81d6-b0b0-a55a-e58d4d4cb048>
4. **Sistema de información del programa poblacional de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud.** Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal 20/03/2014. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/va/profesionales/saludPublica/prevPromocion/cribadoNeonatal.htm>
5. **Requisitos y Recomendaciones para el desarrollo del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS.** Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. En edición.



## ANEXO: INDICADORES DESAGREGADOS POR HOSPITAL DE NACIMIENTO

Tabla 26. Tasa de participación, por hospital públicos de nacimiento. 2018				
Hospital	Nº casos	Nº partos	% total área	% total cribado
H de Jarrio	234	235	99,57%	4%
H de Cangas del Narcea	101	102	99,02%	1,7%
H Universitario San Agustín	778	783	99,36%	13,5%
HUCA	2066	2071	99,76%	35,7%
H Universitario de Cabueñes	1507	1511	99,74%	26,1%
H de Arriendas	164	165	99,39%	2,8%
H Alvarez Buylla	325	325	100%	5,6%
H Valle Nalón	308	306	100%	5,3%
Centro Médico	281	285	98,60%	4,9%
Domiciliarios	16	18	88,89%	0,3%

Tabla 27. Porcentaje de RN con toma de muestra entre 48 y 72 h. de vida, por hospital de nacimiento. 2015-2018.					
Hospital/Año	2015	2016	2017	2018	Objetivos:
H de Jarrio	94%	97%	96%	95,7%	Óptimo 99%
H de Cangas del Narcea	96%	100%	100%	97,0%	
H Universitario San Agustín	94%	99%	96%	97,2%	
HUCA	89%	98%	89%	89,0%	
H Universitario de Cabueñes	96%	98%	97%	96,1%	
H de Arriendas	82%	96%	92%	95,7%	
H Alvarez Buylla	98%	99%	97%	96,6%	Aceptable 95%
H Valle Nalón	92%	99%	96%	94,5%	
H Begoña	97%	98%	100%	96,1%	
Centro Médico	98%	100%	98%	...	
Domiciliarios	64%	100%	70%	81,3%	
Otros	...	...	...	0,0%	
Asturias	93%	98%	94%	95,7%	

**Tabla 28. Primeras muestras no válidas para análisis, por hospital de nacimiento. 2015-2018.**

Hospital/Año	2015	2016	2017	2018	Objetivos
H de Jarrio	3,2%	2,7%	3,9%	3,8%	Óptimo $\leq 0,5\%$
H de Cangas del Narcea	3,9%	0,8%	0,9%	5,9%	
H Universitario San Agustín	4,0%	1,9%	2,7%	2,8%	
HUCA	1,3%	0,8%	1,6%	1,4%	
H Universitario de Cabueñes	3,3%	2,1%	2,3%	1,1%	
H de Arriendas	10,8%	9,5%	5,2%	3%	
H Alvarez Buylla	2,2%	1,2%	2,5%	0,6%	Aceptable $\leq 2\%$
H Valle Nalón	1,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
H Begoña	0,0%	2,2%	0,0%	...	
Centro Médico	0,0%	0,0%	0,3%	6,3%	
Domiciliarios	1,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Asturias	2,5%	1,6%	2,0%	1,6%	

**Tabla 29. Tiempo en días entre la extracción de sangre y la llegada de las muestras al laboratorio, por hospital de nacimiento. 2015-2018.  
(Percentiles 95 y 99).**

Hospital/Año	2015		2016		2017		2018		Objetivos:
	P95	P99	P95	P99	P95	P99	P95	P99	
H de Jarrio	4	7	3	4	3	4	3	4	Óptimo: 95% $\leq 3$ 99% $\leq 4$
H de Cangas del Narcea	5	6	4	6	5	6	4	5	
H Universitario San Agustín	4	5	3	6	3	4	3	5	
HUCA	3	5	3	4	3	4	3	5	
H Universitario de Cabueñes	4	5	3	5	3	4	3	5	
H de Arriendas	5	6	5	6	4	5	4	5	
H Alvarez Buylla	3	4	3	4	3	4	3	4	Aceptable: 95% $\leq 4$
H Valle Nalón	4	5	4	5	3	4	3	4	
H Begoña	4	...	3	...	...	...	...	...	
Centro Médico	3	5	3	3	3	4	3	4	
Domiciliarios	...	...	...	...	4	...	4	5	
Otros	4	...	3	...	3	...	1	1	



Tabla 30. Porcentaje de tarjetones con datos ausentes, por área sanitaria. 2015-2018.				
Hospital/Año	2015	2016	2017	2018
H de Jarrio	12,8%	17,5%	16,0%	12,4%
H de Cangas del Narcea	21,7%	21,7%	23,4%	19,8%
H Universitario San Agustín	10,9%	9,6%	12,7%	11,6%
HUCA	11,4%	12,4%	19,0%	20,4%
H Universitario de Cabueñes	5,1%	6,1%	7,6%	6,8%
H de Arriondas	21,1%	19,0%	19,7%	13,4%
H Alvarez Buylla	4,7%	6,4%	12,1%	6,8%
H Valle Nalón	10,7%	14,7%	16,3%	13,6%
H Begoña	9,1%	8,7%	50,0%	...
Centro Médico	11,7%	15,1%	15,1%	10,3%
Domiciliarios	7,1%	12,5%	0,0%	12,5%

Tabla 31. Porcentaje de muestra con demora de entrega por área sanitaria. 2016-2018.			
Hospital/Año	2016	2017	2018
H de Jarrio	7,0%	3,0%	2,1%
H de Cangas del Narcea	36,7%	53,0%	52,5%
H Universitario San Agustín	3,0%	2,2%	1,3%
HUCA	2,1%	2,6%	3,2%
H Universitario de Cabueñes	4,6%	3,1%	4,4%
H de Arriondas	18,0%	34,7%	31,1%
H Alvarez Buylla	2,6%	4,4%	0,3%
H Valle Nalón	13,1%	4,1%	3,2%
H Begoña	10,9%	0,0%	...
Centro Médico	0,0%	0,3%	1,4%
Domiciliarios	...	...	12,5%

**Tabla 32. RN con test (+) para AF, por área sanitaria  
Febrero 2017-Diciembre 2018**

Hospital	Nº casos
H de Jarrio	...
H de Cangas del Narcea	...
H Universitario San Agustín	9
HUCA	27
H Universitario de Cabueñes	13
H de Arriendas	...
H Alvarez Buylla	1
H Valle Nalón	1
H Begoña	...
Centro Médico	1
Domiciliarios	...
<b>Total</b>	<b>52</b>

