



***Evaluación del Programa de Cribado Neonatal
de Enfermedades Endocrino-Metabólicas.
Asturias, 2019***



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 2019.

Fecha del Informe: Abril de 2021

Fuentes de datos: Laboratorio de Cribado del AGC del Laboratorio de Medicina del HUCA , Servicio de Hematología Pediátrica del HUCA y la Unidad Clínica de Seguimiento Inmediato del HUCA.

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

Revisora externa: Belén Prieto Garcia

DP: AS 00636-2021

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
Situación de los casos confirmados	25
Consideraciones especiales	26
Rendimiento del programa	28
Conclusiones.....	30
Propuestas de mejora	32
Bibliografía	33
Anexo: Indicadores desagregados por hospital de nacimiento	34

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
P95-P75-99	Percentil 75, 95, 99
PKU	Fenilcetonuria
RN	Recién nacido
RNCE	Recién nacidos de características especiales: peso ≤ 1500 g y/o gestación ≤ 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
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.

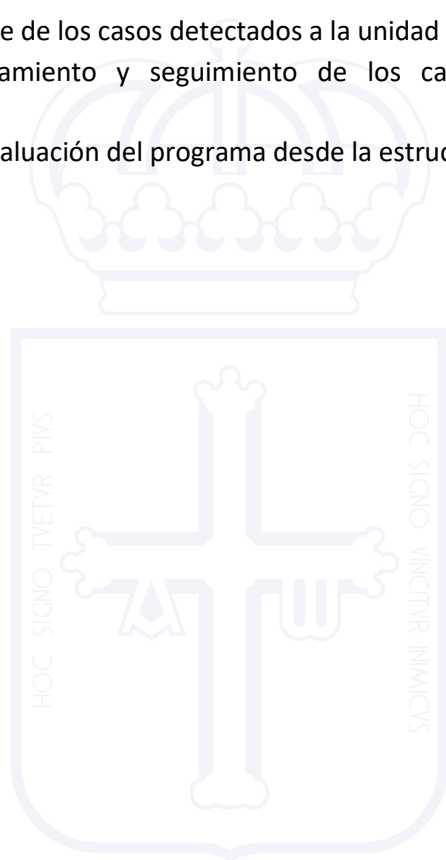
En el documento elaborado por el grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública sobre los “Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud”⁽¹⁾ se establecen, entre otros, los siguientes requisitos de calidad para 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⁽²⁾, y Parte II (cribado neonatal de anemia falciforme)⁽³⁾.

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.

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 2019 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 2019)

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⁽⁴⁾. 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⁽⁴⁾.

En este período de estudio han participado en el programa 31770 RN, el 99,53% de los nacidos en la comunidad (31919), con mínimas variaciones anuales, siempre por encima de 99,5%, es decir alcanzando un valor considerado óptimo (excepto en 2015) según los objetivos de calidad establecidos por el ministerio de sanidad, que consideran aceptable una participación $\geq 95\%$, y óptima si es $\geq 99\%$, como se indica en la tabla 1.

En 2019 los RN incluidos en el programa fueron 5249 de los 5272 nacidos contabilizados en Asturias, lo que supone el 99,6%, dentro del nivel óptimo dentro del estándar establecido.

En el anexo se muestran los datos de participación por área sanitaria en la tabla 28, todas en nivel óptimo excepto al área II que estaría en nivel aceptable y el área VIII y los partos domiciliarios que están por debajo del estándar establecido.

Tabla 1. Tasa de participación							Objetivos	
Año	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Óptimo	Aceptable
% RN con muestra/ RN en la CCAA	99,7%	98,9%	99,9%	99,7%	99,5%	99,6%	99%	95%

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

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 cuanto al tiempo de toma de muestra. Se ha establecido una toma única en un intervalo de tiempo que se ha consensuado entre las 24 y 72 horas de vida⁽⁴⁾.

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

En este indicador, se ha alcanzado el objetivo en grado aceptable en los años 2014, 2016 y 2018 ya que al menos el 95% de los RN tenían como máximo en 72 horas de vida, como se refleja en la tabla 2. En 2019 se queda ligeramente por debajo de ese nivel con un 94,5%.

En el anexo se incluye la tabla 29 con los porcentajes de RN con muestra tomada entre las 48-72 h en el periodo de estudio y la tabla 30 con el porcentaje de RN con muestra tomada antes de 48 h, en el período entre 48-72 horas y después de 72 horas en el año 2019, ambas por áreas sanitarias.

Tabla 2. Intervalo de toma de muestra entre 48-72 h entre nacimiento y toma de muestra							Objetivos	
Año	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Óptimo	Aceptable
P95 y P99	95%	93%	98%	94%	95%	94,5%	99%	95%

Según la información facilitada por el laboratorio de cribado, se consideran fuera de protocolo los recién nacidos cuya primera muestra se toma por encima de los 15 días de vida, en algunos casos debido a situaciones particulares, por ejemplo gestaciones subrogadas.

1.3 Primeras muestras no válidas para análisis

Cuando el procedimiento de impregnación del papel en la toma de muestra no es el adecuado no puede ser utilizada para el análisis y obliga a tener que solicitar una nueva, 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⁽⁴⁾.

El resultado de los datos que se refieren a las 1ª muestras no válidas ha oscilado dentro del margen considerado como aceptable entre los años 2016 al 2019, pero en todos ellos todavía lejos del nivel óptimo. En la tabla 3 se muestran los resultados desde 2014, así como los estándares establecidos.

En el anexo la tabla 31 muestra los datos desagregados por áreas sanitarias en la que se ve que las áreas I y VIII están en el nivel óptimo, las áreas IV, V y VII están en el nivel aceptable y las áreas II, III, el centro médico y, sobre todo los partos domiciliarios, por encima del estándar.

Tabla 3. Muestras no válidas (1ª muestra)							Objetivos	
Año	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Óptimo	Aceptable
RN 1ª muestra no válida/ RN analizados	2,8%	2,5%	1,6%	2%	1,5%	1,4%	≤ 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):

El grupo de trabajo 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⁽⁴⁾.

El nivel óptimo establecido 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 3 días y el 99% en 4 días. Este objetivo se ha alcanzado a nivel óptimo desde 2017 y 2019, según los datos que se muestran en la tabla 4 y a nivel aceptable en el resto.

En el anexo se recoge en la tabla 32 los porcentajes de muestras con demora de entrega por lugar de nacimiento. Se aprecia que las áreas I y VI son las que tienen una mayor demora. Destaca el importante descenso que se ha producido en 2019 en las áreas II y VI, en esta última debido a que ha ampliado de 3 a los 5 días laborables el transporte de muestras.

Tabla 4. Tiempo de entrega en días desde la extracción a entrega en laboratorio							Objetivos	
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Óptimo	Aceptable
P95	4	4	3	3	3	3	P95≤3 d	P95≤4 d
P99	5	5	5	4	5	4	P99≤4 d	

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⁽⁴⁾.

Del total de RN participantes en el cribado neonatal entre los años 2014 y 2019 que han sido 31919, han completado el proceso de cribado 31770, el 99,5%, por lo que en el total del período de estudio se alcanza un nivel aceptable en el cumplimiento del programa (tabla 5). En 2019 el número de participantes fue de 5272 y han completado el cribado 5249, lo que se corresponde con el 99,6% de los RN cribados.

No se han podido completar 23 por abandono, fallecimiento o exceder los plazos establecidos. De aquellos que se conoce el desenlace, 3 fueron exitos antes de finalizar el proceso y uno ha recibido una transfusión sanguínea. En 2019 han sido 3 los casos de cribado incompleto, uno de los cuales falleció por GAI antes de la toma de la 2ª muestra. Estos casos se excluyen del cálculo del resto de indicadores.

Tabla 5. Trazabilidad							Objetivos	
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Óptimo	Aceptable
RN con resultado final/RN analizados	99,5%	98,9%	99,9%	99,7%	99,9	99,5	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⁽⁴⁾.

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 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. 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. Entre otros motivos se debe a que se agrupan las muestras hasta que se tiene un número suficiente, dado el escaso número diario recibido y a que las medidas a implantar no tienen la misma urgencia que en el caso de la HC.

Tabla 6. Tiempo de respuesta del laboratorio de cribado								Objetivos	
P95 y P99 en días recepción en laboratorio/comunicación 1º resultado		2014	2015	2016	2017	2018	2019	Óptimo	Aceptable
HC	95%	3	2	2	2	3	3	P95≤ 3 d P99≤ 4 d	P95≤ 3 d
	99%	3	3	4	3	4	4		
FQ	95%		3	4	4	4	4		
	99%		4	6	5	6	6		
PKU, MCADD, LCHADD,GA-I	95%		2	4	6	4	4		
	99%		6	6	14	5	6		
AF	95%					5	5		
	99%					6	6		

2.2 Solicitudes de nueva muestra por resultado dudoso

El indicador se define como el porcentaje de solicitudes de una nueva muestra cuando el resultado está alterado, ya sea para confirmarlo como positivo o falso positivo si, en el caso de que el segundo resultado obtenido sea negativo⁽⁴⁾.

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 en el total del período de estudio. La suma de todas las metabopatías es del 1,49%. En todos los casos está por debajo del 1%, siendo el valor más alto para la FQ con un 0,81%. En todos los casos hay un cumplimiento óptimo del objetivo.

Tabla 7. Nº de RN que precisaron 2ª TM por resultado dudoso/positivo 2014-2019									Objetivo	
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF 2017-2019	Óptimo	Aceptable
2ª TM	71	257	21	43	7	161	560	0	≤1%	≤2%
2ª TM/RN	0,22%	0,81%	0,06%	0,13%	0,02%	0,50%	1,75%	0		

En la tabla 8 se muestran los resultados del año 2019, entre los que destaca el porcentaje de solicitud de 2ª muestra para la FQ y GAI que están ligeramente por encima del 1%, por lo que cumplen el objetivo en grado aceptable. El porcentaje del total para las metabopatías se ha incrementado hasta el 2,94% por el incremento en la GAI. El resto, en este año, cumplen el criterio del objetivo en grado óptimo.

Tabla 8. Nº de RN que precisaron 2ª TM por resultado dudoso/positivo 2019									Objetivo	
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF 2017-2019	Óptimo	Aceptable
2ª TM	16	63	1	8	3	64	155	0	≤1%	≤2%
2ª TM/RN	0,30%	1,19%	0,02%	0,15%	0,06%	1,21%	2,94%	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⁽⁴⁾.

En la tabla 9 se exponen los datos de 2019. En general el objetivo propuesto se ha cumplido en grado óptimo para todas las enfermedades cribadas, excepto en el caso de la fibrosis quística en el que se alcanza en nivel aceptable. Este año no ha habido ningún caso detectado de anemia falciforme.

Tabla 9. Tiempo transcurrido en días entre nacimiento y comunicación de resultado final. 2019									Objetivo	
		HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	AF	Óptimo	Aceptable
P95 P99	95%	9	30	8	17	10	19	0	P99<20 d	P95<30 d
	99%	10	37	11	18	11	23	0	P99<30 d (FQ)	P95<30 d (FQ)

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 positivos, se comunican todos el en mismo día que son detectados o al día siguiente laborable si el resultado se obtiene en día festivo o víspera.

En la tabla 10 se muestran el número de casos que se ha derivado a la Unidad de Clínica de Seguimiento Inmediato (UCSI) 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 dentro del plazo establecido, el mismo día o dentro de las 24 h siguientes, que se confirman como cribados positivos.

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

Tabla 10. Nº de RN derivados a la UCSI para confirmación de Dx. 2014-2019								Objetivo
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	Óptimo/Aceptable
Nº RN derivados a UCSI	16	36	2	8	0	5	67	P100≤1 día
P100 en días comunicación resultado/derivación a UCSI	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	

En 2019 se derivaron a esta unidad 16 niños, de los que se 7 se confirmaron definitivamente como caso de metabolopatía (4 HC, 1 PKU, 1 GAI, 1 FQ) y el resto fueron etiquetados como 7 falsos positivos de FQ y 1 de MCADD, 1 portador de FQ, y 2 hipertiropinemias transitorias.

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 tiempo establecido desde la detección. Se puede apreciar que todos ellos cumplen el objetivo planteado, ya que son derivados el mismo día de la detección o al día siguiente, siempre que sea laborable.

Tabla 11. Nº de RN derivados a la UCSI para confirmación de Dx. 2019								Objetivo
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	Óptimo/Aceptable
Nº RN derivados a UCSI	6	7	1	1	0	1	16	P100≤1 día
P100 en días comunicación resultado/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⁽⁴⁾:

- 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 negativo en la segunda muestra y que, por lo tanto, se descartan.
- Porcentaje de FP sobre la segunda muestra (FP2): porcentaje de cribados positivos (resultado positivo en 1ª y 2ª muestra) que se envían a la UCSI y de lo que tras completar estudios en esta unidad, 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, se descartan 457 RN (1,44%) porque el análisis de la segunda muestra da un resultado negativo.

Con dos resultados positivos se han derivado a la UCSI 48 niños para completar los estudios y llegar a un diagnóstico definitivo

Durante todo el período de estudio, la FQ es la patología que ha dado más falsos positivos en la primera y segunda muestra, seguida de la GAI en la primera muestra con el 0,44% y MCADD en la segunda. En el caso de la FQ es debido a que además de los posibles falsos positivos, se detectan los portadores, son el 0,66% (tabla 12).

Por otro lado, en los que se refiere a la AF, se ha detectado un 0,31 % de heterocigotos que también se descartan.

Tabla 12. FP1, FP2 TOTAL FP. 2014-2019

	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF 2017-2019
FP1	56	209	13	32	7	140	457	0
FP1/RN analizados	0,18%	0,66%	0,04%	0,10%	0,02%	0,44%	1,44%	0
FP2	12	29	0	4	0	3	48	52
% FP2/RN analizados	0,04%	0,09%	0%	0,01%	0%	0,01%	0,15%	0,31%
FP1+FP2	68	238	13	36	7	143	505	52
% FP1+FP2	0,21%	0,75%	0,04%	0,11%	0,02%	0,45%	1,59%	0,31%

El mayor porcentaje de casos a descartar en 2019 corresponde a la GAI, con el 1,18%, seguido de FQ, con el 1,05% de las 2ª muestras que han sido analizadas (tabla 13).

Cabe destacar el importante incremento en la GAI que pasa de 18 FP1 en 2018 a 62 en 2019, lo que corresponde a un 0,31% vs 1,18%. También la FQ aumenta claramente desde el 0,83% al 1,05%. Son las responsables del incremento total de FP1 que pasa del 1,42% al 2,61% el último año a estudio.

En lo que se refiere a los casos derivados a la UCSI y que no se confirman, el porcentaje mayor es el de la FQ con el 0,11%, todos falsos positivos, excepto una portadora.

El punto de corte está ajustado para que el porcentaje de FP detectados sea menor del 1 %, cabe la posibilidad de replantearse bajarlo para disminuir la posibilidad de que se produzca una pérdida de casos.

Tabla 13. FP1, FP2 TOTAL FP. 2019								
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GAI	Total EM	AF
FP1	10	55	0	7	3	62	137	0
% FP1/RN analizados	0,19%	1,05%	0	0,13%	0,06%	1,18%	2,61%	0
FP2	2	6	0	1	0	0	9	0
% FP2/RN analizados	0,04%	0,11%	0%	0,02%	0%	0%	0,17%	0%
Total FP	12	61	0	8	3	62	146	0
% total FP	0,23%	1,16%	0%	0,15%	0,06%	1,18%	2,78%	0

2.6 Cribados positivos detectados por el programa

Se refiere a los cribados captados con resultado positivo en el proceso cribado que deben ser derivados para confirmación diagnóstica o, en su caso, descartar después de completar el estudio. Es un factor importante para la toma de decisiones estratégicas en un programa de cribado poblacional. Las pruebas deben tener una alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo⁽⁴⁾.

En la tabla 14 se recoge el número de cribados positivos tras el proceso completo para cada una de las enfermedades incluidas en el programa que serán los que se deriven a la UCSI 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, para el total del período a estudio, es la AF con una tasa del 1,64‰ RN analizados, seguida de FQ con el 1,13‰. Hay que tener en cuenta que el inicio del período para la AF es febrero de 2017 y que todos los derivados de AF lo han sido el primer año.

Tabla 14. Tasa de cribados positivos 2014-2019								
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF 2017-2018
RN cribados +	16	36	2	8	0	5	67	52
RN cribados +/RN analizados	0,50‰	1,13‰	0,06‰	0,25‰	0	0,16‰	2,11‰	1,64‰

En 2019 la tasa de detectados cribados positivos más frecuente corresponde a la FQ, con una tasa de 1,33%. Sin embargo en 2019 hay un importante novedad para la AF, ya que no se detecta ningún cribado positivo para la esta enfermedad este año, como se puede apreciar en la tabla 15.

Tabla 15. Tasa de cribados positivos 2019								
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF 2019
Nº cribados +	6	7	1	1	0	1	16	0
RN cribados +/RN analizados	1,14‰	1,33‰	0,19‰	0,19‰	0	0,19‰	3,05‰	0

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⁽⁴⁾.

Cabe destacar que además de los 14 casos de HC diagnosticados a partir del programa de cribado, hay uno detectado con el cribado en 2ª etapa de RNCE y en 2019 se encuentra otro a través del registro de enfermedades raras que había sido un falso negativo en el cribado del programa. Estos dos últimos no se incluyen entre los datos aportados en este informe.

Para todo el período de estudio, el VPP es mayor para la detección de HC y PKU.

Tabla 16. VPP 2015-2019							
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	AF 2017-2018
Casos confirmados (VP)	14	5	2	3	0	2	1
% VP/FP+VP	17%	2%	13,3%	7,7%	0	1,4%	1,9%

En 2019 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.

Tabla 17. VPP 2019							
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	AF
Casos confirmados (VP)	4	1	1	0	0	1	0
% VP/FP+VP	25%	1,6%	100%	0	0	1,6%	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⁽⁴⁾.

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 0,44‰ la más frecuente de las enfermedades cribadas, como se puede ver en la tabla 18.

Tabla 18. Tasa de casos diagnosticados procedentes del cribado 2014-2019								
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF 2017-2019
Nº diagnosticados por cribado	14	5	2	3	0	2	25	1
% RN diagnosticados por cribado/RN analizados	0,44‰	0,16‰	0,06‰	0,09‰	0‰	0,06‰	0,79‰	0,06‰

En 2019 también es el HC la enfermedad cribada con más casos detectados a partir del programa con un 0,69‰. Este año, además se ha detectado un caso de FQ, PKU y GAI.

Tabla 19. Tasa de casos diagnosticados procedentes del cribado 2019								
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF 2017-2019
Nº diagnosticados por cribado	4	1	1	0	0	1	7	0
% RN diagnosticados por cribado/RN analizados	0,69‰	0,17‰	0,17‰	0‰	0	0,17‰	1,21‰	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⁽⁴⁾. 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	2019
Nº portadores de FAS	17	23	13
1/Nº RN analizados/Nº RN portadores FAS	2,79‰	3,98‰	2,48‰
Nº portadores de FAC	4	2	1
1/Nº RN analizados/Nº RN portadores FAC	0,66‰	0,35‰	0,57‰
Nº portadores de FAD/Otros	3	4	4
1/Nº RN analizados/Nº RN portadores FAD/otros	0,49‰	0,69‰	0,76‰

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⁽⁴⁾.

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 a la baja tasa de natalidad, no es eficiente montar el dispositivo en el laboratorio para 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 otro lado, como la espectrometría de masas en tándem que se monta es común para el diagnóstico de PKU, GAI, 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 es 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 el retraso en la obtención de los resultados del laboratorio, con repercusión sobre el resultado final.

En los casos en que la muestra que llega al laboratorio sea insuficiente y haya que solicitar una segunda se intenta con la primera muestra, si es posible, realizar el test la HC aunque haya que esperar por la otra 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⁽⁴⁾:

- 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 1 caso a los 4 días, 1 caso a los 5 días, 4 casos a los 6 días, 3 casos a los 7, 1 caso a los 8, 1 a los 9 días y otros 2 a los 10 días. A los de FQ a los 13 y 19 días, en dos casos a los 34 días y el caso diagnosticado en 2019 a los 41 días, por lo que este último está fuera del estándar establecido. A 1 caso de PKU se le dio tratamiento a los 10 días y al otro a los 12 días. Los de MACDD recibieron tratamiento a los 12, 13 y 21 días y a los dos diagnosticado de GA-I se les inició el tratamiento a los 14 días.

Tabla 21. Edad en días al Dx de confirmación/alta e instauración de tratamiento			
	Nº RN derivados a UCSI	Nº casos confirmados	Edad en días de instauración de tratamiento
HC	16	14	4, 5, 6 (4), 7 (3), 8, 9, 10 (2) 1 alta
FQ	36	5	13, 19, 34(2), 41 25 altas
PKU	2	2	10, 12
MCADD	8	3	12, 13, 21 3 altas
LCHADD	0	0	0
GA-I	5	2	14 (2) 3 altas

En 2019 a los 4 casos de HC se les inició el tratamiento en la 1ª consulta, es decir, antes de conocer el diagnóstico definitivo, a los 4, 5, 6 y 7 días, igual que a los casos diagnosticados de PKU a los 10 días y GAI a los 14 días, por lo que todos cumple el objetivo óptimo consensuado. Al caso de FQ se le instauró el tratamiento a los 41 días, por lo que este año no cumple el objetivo para esta enfermedad.

Tabla 22. Tiempo de instauración de tratamiento 2019								Objetivo	
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GAI-I	AF	Óptimo	Aceptable
Tiempo de instauración de tratamiento	100%	0	100%	0	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 de AF que no se pudo localizar para realizar 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⁽⁴⁾.

Durante el periodo de estudio se ha cumplido el objetivo óptimo en la PKU y queda cerca del nivel aceptable el 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.

No obstante el alto porcentaje de positivos que no se confirman detectados para la AF se producen todos en el primer año a estudio, con lo que este indicador mejora ostensiblemente para esta enfermedad a partir del segundo año.

Tabla 23. Porcentaje de casos diagnosticados por el cribado 2014-2019								Objetivos		
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF	Óptimo	Aceptable
								2017/2019	100%	99%
Nº de casos dx	14	5	2	3	0	2	25	1		
Nº de casos +	16	36	2	8	0	5	67	52		
Nº RN + cribado/ RN analizados	87,5%	13,9%	100%	37,5%	0	40%	37,3%	2%		

En 2019, tanto la PKU como la GAI cumplen el nivel óptimo, ya que se confirman en ambas el único caso positivo detectado para estas enfermedades del cribado. La proporción de casos de FQ respecto a los portadores es similar a la del total del período de estudio, con un 14% de confirmados de los casos cribados positivos, sin embargo en este último año para la HC el porcentaje baja de manera significativa hasta el 67% (tabla 24).

Tabla 24. Porcentaje de casos diagnosticados por el cribado 2019									Objetivos	
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total EM	AF 2019	Óptimo	Aceptable
Nº de casos dx	4	1	1	0	0	1	7	0	100%	99%
Nº de casos +	6	7	1	1	0	1	16	0		
Nº RN + en cribado/ RN analizados	67%	14%	100%	0%	0	100%	44%	0		

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 varios casos de HC.

EVALUACIÓN DEL CRIBADO DE ANEMIA FALCIFORME (FEBRERO 2017-DICIEMBRE DE 2019)

Desde el inicio del período de implantación de la anemia falciforme en el programa de cribado neonatal, han participado 16653 RN.

Desde el comienzo del cribado esta enfermedad, se ha realizado el diagnóstico de 1 caso de AF el primer año del programa que sufrió un retraso diagnóstico debido a la dificultad en 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.

Entre el resto de RN participantes se han diagnosticado 77 portadores sanos (heterocigotos) con distintos perfiles de Hb. Para todo el período de estudio se clasifican según el tipo de hemoglobinopatía, según los datos aportados por el Servicio de Hematología Pediátrica:

- FAS (portadores de anemia falciforme propiamente dichos): 53
- FAC: 97
- Portadores de otros tipos de hemoglobinopatías: 11

Los datos, por tipo de hemoglobina, de los heterocigotos en 2019, fueron:

- FAS (portadores de anemia falciforme propiamente dichos): 13
- FAC: 1
- Portadores de otros tipos de hemoglobinopatías: 4

Teniendo en cuenta los datos que facilita el laboratorio de cribado neonatal, en 2019 los datos del tiempo en días en que se comunica el primer resultado válido del cribado, que además en todos los casos es el definitivo ya que no se solicita ninguna segunda muestra, expresado en percentiles fue: p50 2 días, p75 5 días y el p95 6 días.

Según el servicio de hematología, en 2019 la demora máxima de asistencia a la 1ª consulta de los heterocigotos, ya que no ha habido ningún diagnóstico de AF, ha sido de 73 días y el tiempo mínimo 29 días, con una mediana de 43 días. En un caso no acuden a por el resultado que se facilita telefónicamente porque viven fuera de la comunidad.

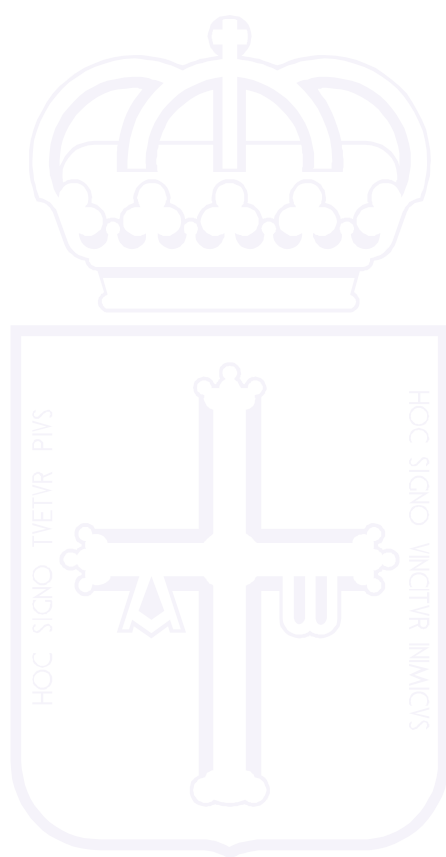
El seguimiento de los niños con test positivo para anemia falciforme ha resultado más laborioso de lo previsto inicialmente y ha puesto encima de la mesa la necesidad de mejorar la accesibilidad a las consultas, tanto geográfica como cultural, de idioma y de recursos, teniendo en cuenta que esta patología 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 haya mejorado de manera evidente. De hecho, a partir de 2018, se ha cumplido el nivel óptimo del criterio de calidad establecido

por el grupo de trabajo cribado neonatal del ministerio de sanidad ya que se ha descartado la existencia de homocigotos y se ha etiquetado a los heterocigotos antes de 30 días. En 2019 tampoco se ha derivado ningún caso a la UCSI.

Asimismo a partir del segundo año se ha incorporado el protocolo de diagnóstico y atención inmediata de la anemia falciforme elaborado en la comunidad autónoma que, entre otros aspectos, incluye la actuación en materia de consejo genético y oferta de diagnóstico prenatal para futuros embarazos, en el caso de que ambos progenitores sean portadores sanos de la enfermedad.



SITUACION DE LOS CASOS CONFIRMADOS

Los cribados positivos derivados a la UCSI en 2019, en relación con el hipotiroidismo congénito, fueron 6 de los que 4 fueron confirmados. Son todas niñas que precisarán una reevaluación a los 3 años para etiquetarlas definitivamente. Han sido derivadas a la unidad de endocrinología pediátrica de su hospital de referencia, dos al hospital de Cabueñes, una al hospital Central de Asturias y una al hospital San Agustín. Los otros dos positivos del programa de cribado resultaron ser hipertirotropinemias transitorias y, por lo tanto, fueron descartados.

En lo que se refiere a la fibrosis quística, se confirmó una niña de los 7 derivados como positivos procedentes del cribado. Por lo tanto se descartaron 6, de las que 5 eran falsos positivos y una portadora. El caso confirmado está en seguimiento por la Unidad de Fibrosis Quística.

Una niña ha sido diagnosticada de fenilcetonuria y un niño de academia glutárica I. Ambos han sido derivados para seguimiento a la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

Se derivó también una MCADD que fue descartada por tratarse de un falso positivo.

A todos se les ha tomado una segunda muestra para confirmación en laboratorio previamente, ninguno de ellos ha desarrollado síntomas hasta el momento de la detección y no ha habido ningún caso de muerte, ingreso o consulta debida a una de estas enfermedades, antes de su diagnóstico.

Todos ellos son derivados en las 24 horas siguientes a la Unidad Clínica de Seguimiento Inmediato para la confirmación definitiva. Todos tienen ya un diagnóstico definitivo y han sido dirigidos a las unidades clínicas que correspondientes para su seguimiento o han sido descartados por haber resultado falsos positivos, etiquetados de portadores o heterocigotos.

Hay que tener en cuenta que en situaciones de prematuridad y nutrición parenteral, en algunos casos y dependiendo de la enfermedad, el retraso en la toma de nueva muestra y por lo tanto del diagnóstico, puede estar justificado. En estas situaciones, se gestionan por un procedimiento distinto al del cribado poblacional.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

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 edad⁶.

El programa permitió diagnosticar en total 13 casos de HC en el cribado general (test en 1ª muestra válida), que son los que figuran en la evaluación de criterios de calidad. A ellos hay que añadir un diagnóstico en un RN prematuro en la 2ª muestra (protocolo de RNCE) a los 36 días de vida, y segundo diagnóstico en un RN desplazado de otra comunidad autónoma.

Además en 2019 se ha encontrado un caso a través del registro de enfermedades raras que no fue detectado 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.

Debido a la situación sanitaria de emergencia instaurada desde marzo de 2020 está pendiente de confirmar si se ha realizado la reevaluación diagnóstica a partir de los 3 años de vida de varios casos que estaban pendientes. Se realizará la consulta en cuanto la situación

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⁽⁵⁾ existen algunos RN que precisan una consideración especial y a los que, por tanto, hay que aplicar condiciones específicas en cada caso. Estas situaciones son las siguientes:

- Grandes prematuros (≤ 32 semanas de gestación): 2ª extracción a los 15 días de vida para cribado de HC.
- Muy bajo peso (≤ 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 2019 con un 93,5% en RN de bajo peso. En cuanto a los prematuros ha sido en 2017 el año en que se tomas más segundas muestras con el 86%, seguido del 2019 con el 85,7%. El año 2015, primer año en que se dispone de datos, es aquel en que menor porcentaje de 2ª muestras se han recogido en ambos casos.

Tabla 25. Indicadores específicos para RNCE. 2015-2019								
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	77,1%	57	81	70 %	1	1
2016	48	57	84,2 %	94	112	84 %	0	0
2017	51	55	92,7%	79	92	86 %	1	0
2018	38	45	84,4%	91	110	82,7 %	0	0
2019	29	31	93,5%	66	77	85,7%	0	0
Total	136	160	86 %	230	285	81 %	2	1

RENDIMIENTO DEL PROGRAMA: ENFERMEDADES DIAGNOSTICADAS ENTRE OCTUBRE DE 2014 Y DICIEMBRE DE 2019

Desde su ampliación en octubre de 2014, el nuevo programa ha permitido el diagnóstico precoz, en los niños nacidos en Asturias, de 13 casos de hipotiroidismo congénito, 5 casos de fibrosis quística, 2 casos de fenilcetonuria, 3 casos de MCADD y 2 caso de GA-I, 25 enfermos en total, lo que supone una prevalencia al nacimiento de 1 caso de enfermedad endocrino-metabólica por cada 1277 RN. Se ha diagnosticado además 8 portadores sanos de fibrosis quística.

En febrero de 2017 se ha incorporado al programa el cribado de una alteración congénita de la hemoglobina con herencia autosómica recesiva, la anemia falciforme (AF). A fecha de este informe se han diagnosticado 77 portadores sanos (heterocigotos), 56 de ellos con perfil de hemoglobina FAS, 9 con perfil FAC, 2 con perfil FAD y los 10 restantes con otros perfiles. Desde el inicio, solo hay 1 caso de AF que se había detectado en 2017 y cuya confirmación diagnóstica se produce en 2018.

Tabla 26. Datos históricos programa cribado neonatal								
Período 1/10/2014 – 31/12/2019								2017-2019
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total e-m*	AF
Nº de nacimientos	31919							16731
Nº de RN que participaron en el cribado	31770							16653
Participación en %	99,5%							99,5%
Nº de casos confirmados	14	5	2	3	0	2	26	1
Prevalencia al nacimiento, nº de nacimientos necesario para detectar 1 caso	2280	6384	15960	10640	...	15960	1228	16653
Nº de portadores sanos detectados		8					8	77

*Total de enfermedades endócrino-metabólicas

A continuación se describen los datos relacionados con el programa del cribado neonatal del año 2019.

El nº de nacimientos incluye los que se han atendido en los hospitales públicos, enviados por el servicio de Coordinación Asistencial y Cuidados del SESPA así como los facilitados por el Centro Médico de Asturias, único centro privado de la comunidad autónoma donde se llevan a cabo y los que se han producido en domicilios, facilitados por SADEI.

La distribución de la asistencia al parto fue:

- Hospitales del Sistema Público de Salud: 5032.

- Centros privados: Centro Médico de Asturias: 196.
- Domicilio: 12
- Otros lugares: 32

Según el protocolo establecido, a los recién nacidos en centros sanitarios públicos y privados se les debe realizar la toma de la muestra preferentemente entre las 48-72 horas de vida, por lo que normalmente se hace antes del alta hospitalaria. En los nacimientos que se producen en domicilios/otro lugar se les hará la toma de la muestra en el hospital de área sanitaria que le corresponda entre las 24-72 horas posteriores al nacimiento.

La tasa de participación fue del 99,6%. Se diagnosticaron 7 enfermedades endocrino-metabólicas de las incluidas en el cribado: 4 casos de HC, 1 de FQ, 1 de PKU y 1 de GAI. En 2019 no se ha detectado ningún caso nuevo de AF.

Tabla 27. Datos programa cribado neonatal 2019								
Período 1/01/2019 – 31/12/2019								
	HC	FQ	PKU	MCADD	LCHADD	GA-I	Total e-m*	AF
Nº de nacimientos	5272							
Nº de RN que participaron en el cribado	5249							
Participación en %	99,6%							
Nº de casos confirmados	4	1	1	0	0	1	7	0
Prevalencia al nacimiento, nº de nacimientos necesario para detectar 1 caso	1318	5272	5272			5272	753	
Nº de portadores sanos detectados		1					1	24 (16 FAS)
FP	FP sobre 1ª muestra	10	55	0	7	3	62	137
	FP detectados por UCS	2	6	0	1	0	0	9

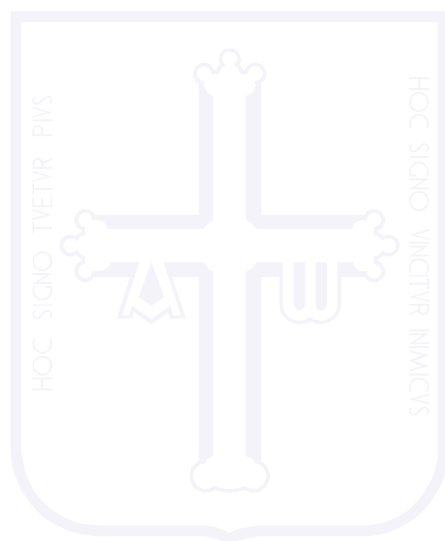
*Total de enfermedades endocrino-metabólicas

Dado el corto período de tiempo de cribado y de la escasa prevalencia de las enfermedades a estudio, además del reducido número de nacimientos anuales en nuestra comunidad, es preciso esperar a que pasen varios años para poder establecer la prevalencia real en nuestro medio y el rendimiento del programa de cribado en lo que se refiere a los beneficios en relación con la carga de mortalidad, morbilidad y/o de discapacidades evitadas, que deben ser evaluadas a largo plazo.

CONCLUSIONES

- Entre el 1 de octubre de 2014 y el 31 de diciembre de 2019, han participado en el programa 31770 RN y se ha hecho un diagnóstico precoz en 25, aproximadamente a 1 de cada 1276 nacidos en Asturias. Tras el inicio del cribado de AF se ha confirmado 1 caso en 2017.
- La tasa de participación fue del 99,6% en 2019. Con mínimas variaciones interanuales, se ha alcanzado todos los años el nivel óptimo de calidad establecido, excepto en 2015.
- La edad en horas del RN de la toma de 1ª muestra en 2019 se queda ligeramente por debajo del nivel aceptable, ya que el 94% de los RN tenían entre 48-72 horas de vida.
- El porcentaje de muestras no válidas en 2019 es del 1,4% cumpliendo el nivel aceptable. Hay un hospital de área claramente por encima de este nivel, igual que los partos domiciliarios.
- El tiempo de entrega de la muestra en 2019 alcanza nivel óptimo, ya que el 95% ha llegado como máximo en 3 días y el 99% a los 4 días. Este resultado solo se había logrado en 2017.
- La trazabilidad del programa, es decir la proporción de RN que tienen un resultado final entre los analizados, fue del 99,5% en 2019, nivel aceptable, igual que el resto de los años excepto en 2015. De los que se conoce por qué no lo finalizaron, la mayoría fueron exitus.
- El tiempo de respuesta del laboratorio en 2019 fue óptimo para el HC y se quedó por debajo del nivel aceptable para el resto. El retraso se debe, al menos en parte, a que las muestras se agrupan para procesarlas y no se analizan a diario debido al bajo número que se recibe.
- A lo largo de la serie histórica, se ha solicitado una segunda muestra en el 1,7% tras un resultado positivo o dudoso de la primera, la FQ es la de mayor porcentaje, 0,81%. En 2019, se produce un gran aumento, hasta el 2,9%, por el incremento de nuevas peticiones para la GAI, por separado GAI y FQ están en nivel aceptable ($\leq 2\%$) y el resto óptimo ($\leq 1\%$).
- En 2019, el tiempo que transcurre hasta la comunicación del resultado final se cumple a nivel óptimo para todas las enfermedades cribadas excepto la FQ que está en nivel aceptable.
- En nuestra comunidad, todos los cribados positivos se comunican en el plazo de 24 h a la UCSI. Por lo tanto, desde la implantación del programa se cumple el nivel óptimo.
- Del 1,7% de RN a lo que se ha solicitado una nueva muestra, el 1,6% se descartan porque el segundo resultado es negativo.
- La tasa de detección de cribados positivos fue del 2,1‰ durante todo el período del programa y del 3‰ en 2019, para el total de las metabolopatías. Por separado, en 2019 la FQ con un 1,3‰ y el HC 1,1‰ son en las que más positivos se han detectado.
- Para el total del período de estudio, el VPP es mayor para la detección de HC. En 2019 el para la PKU con un 100%, seguida del HC con un 25%. Hay que tener en cuenta el escaso número de casos que se detectan, dado que la prevalencia tiene gran influencia en el cálculo.
- La tasa de casos diagnosticados a través del programa en el período de estudio es escasa, con un 0,8‰ y 1,21‰ en 2019 para el total de metabolopatías cribadas. El HC es la más frecuentemente diagnosticada tanto en el total del período de estudio como en 2019.

- 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. La tasa de heterocigotos de AF en 2019 fue para la variante más frecuente, FAS del 3‰ y para la de FAC del 0,6‰.
- El tiempo de instauración del tratamiento en 2019 se cumplió a nivel óptimo, para todos los casos de HC, PKU y GAI ya que en el 100% se inició antes de los 15 días de vida, en la primera consulta en la UCSI, antes de la confirmación diagnóstica. Sin embargo en el caso que hubo de FQ no se cumple el objetivo, ya que se inició el tratamiento a los 41 días de vida.
- Ninguno de los casos tuvo síntomas antes de la confirmación diagnóstica tras la detección por el programa, por lo que se cumple nivel óptimo de este indicador.
- En cuanto al porcentaje de casos detectados con diagnóstico definitivo, en 2019 se ha cumplido el objetivo óptimo para la PKU y la GAI ya que se han confirmado el 100% de los detectados. La FQ tiene el menor con el 14% porque se detectan como positivos los portadores, que son mucho más numerosos que los enfermos.
- Por último todos los casos diagnosticados están en seguimiento por las unidades correspondientes y en los hospitales públicos de la comunidad asignados para ello.
- Están pendientes la reevaluación a los 3 años de varios casos de HC.



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.
6. **Diagnóstico de confirmación y Tratamiento del HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO, 19/06/2017**
https://www.astursalud.es/documents/31867/252404/Protocolo_Hipotiroidismo+cong%C3%A9nito+primario+2017+.pdf/1b2d6840-0133-7526-d34f-722a5a384ae7

ANEXO: INDICADORES DESAGREGADOS POR LUGAR DE NACIMIENTO

Tabla 28. Tasa de participación, por hospital lugar de nacimiento. 2019					
Hospital/Otros	Nº cribados	Nº partos	% total área	% total cribado	
HJA	208	208	100%	4%	Óptimo 99%
HCSO	85	87	97,7%	1,7%	
HSA	711	714	99,6%	13,6%	
HUCA	1923	1925	99,9%	36,7%	
HCA	1366	1368	99,9%	26,1%	
HOA	158	158	100%	3,0%	Aceptable 95%
HAB	325	325	100%	6,2%	
HVN	267	267	100%	6,9%	
CM	195	196	99,5%	3,7%	
Domicilios	11	12	91,7%	0,2%	

Tabla 29. Porcentaje de RN con muestra entre 48 y 72 h. de vida, por lugar de nacimiento						
Año	2015	2016	2017	2018	2019	Objetivos
HJA	94%	97%	96%	95,7%	95,2%	Óptimo 99%
HCSO	96%	100%	100%	97,0%	96,5%	
HSA	94%	99%	96%	97,2%	97,2%	
HUCA	89%	98%	89%	89%	88,7%	
HCAB	96%	98%	97%	96,1%	97,1%	
HOA	82%	96%	92%	95,7%	93,7%	
HAB	98%	99%	97%	96,6%	99,4%	Aceptable 95%
HVN	92%	99%	96%	94,5%	96,3%	
HB	97%	98%	100%	...		
CM	98%	100%	98%	96,1%	99,5%	
Domicilios	64%	100%	70%	81,3%	77,8%	
Asturias	93%	98%	94%	93,6%	93,9%	

Tabla 30. Porcentaje de RN con muestra recogida <48 h, 48 y 72 h y >72 h, por lugar de nacimiento. 2019

	<48 h	48 h-72 h	>72 h	Fuera de intervalo óptimo
HJA	1%	95,2%	3,8%	4,8%
HCSO	0%	96,5%	3,5%	3,5%
HSA	1,3%	97,2%	1,5%	2,8%
HUCA	5,6%	88,7%	5,8%	11,4%
HCAB	1%	97,1%	1,9%	2,9%
HOA	1,3%	93,7%	5,1%	6,4%
HAB	0%	99,4%	0,6%	0,6%
HVN	0,7%	96,3%	3,0%	3,7%
CM	0%	99,5%	0,5%	0,5%
Domicilios	0%	77,8%	22,2%	22,2%
Asturias	2,6%	93,9%	3,5%	6,1%

Tabla 31. Primeras muestras no válidas para análisis, por lugar de nacimiento

Lugar/Año	2015	2016	2017	2018	2019	Objetivos
HJA	3,2%	2,7%	3,9%	3,8%	0,5%	Óptimo ≤ 0,5%
HCSO	3,9%	0,8%	0,9%	5,9%	5,9%	
HSA	4,0%	1,9%	2,7%	2,8%	2,1%	
HUCA	1,3%	0,8%	1,6%	1,4%	1%	
HCAB	3,3%	2,1%	2,3%	1,1%	1,4%	
HOA	10,8%	9,5%	5,2%	3%	2,5%	
HAB	2,2%	1,2%	2,5%	0,6%	1,8%	Aceptable ≤ 2%
HVN	1%	0%	0%	0%	0%	
CM	0%	0%	0,3%	6,3%	2,1%	
Domicilios	7,1%	0%	0%	0%	11,1%	
Asturias	2,5%	1,6%	2,0%	1,6%	1,4%	

Tabla 32. Porcentaje de muestra con demora de entrega por lugar de nacimiento					
Lugar/Año	2015	2016	2017	2018	2019
HJA	1,1%	7%	3%	2,1%	5,3%
HCSO	18,6%	36,7%	53,2%	52,5%	3,5%
HSA	2%	3%	2,2%	1,3%	2,1%
HUCA	0,4%	2,1%	2,6%	3,2%	1,7%
HCAB	2,6%	4,6%	3,1%	4,4%	2,7%
HOA	13,9%	18%	34,7%	31,1%	10,1%
HAB	0,4%	2,6%	4,4%	0,3%	2,5%
HVN	1%	13,1%	4,1%	3,2%	1,9%
CM	2%	0%	0,3%	1,4%	2,6%
Domicilios	0%	12,5%		12,5%	
Asturias	2,2%	4,9%	4,7%	4,7%	2,5%

Tabla 33. Porcentaje de tarjetones con datos ausentes, por lugar de nacimiento					
Hospital/Año	2015	2016	2017	2018	2019
HJA	12,8%	17,5%	16,0%	12,4%	25%
HCSO	21,7%	21,7%	23,4%	19,8%	21,2%
HSA	10,9%	9,6%	12,7%	11,6%	15,4%
HUCA	11,4%	12,4%	19,0%	20,4%	19,9%
HCAB	5,1%	6,1%	7,6%	6,8%	10%
HOA	21,1%	19,0%	19,7%	13,4%	24,1%
HAB	4,7%	6,4%	12,1%	6,8%	11,1%
HVN	10,7%	14,7%	16,3%	13,6%	17,6%
HB	9,1%	8,7%	50,0%
CM	11,7%	15,1%	15,1%	10,3%	18,5%
Domicilios	7,1%	12,5%	0,0%	12,5%	...
Asturias	9,9%	10,8%	14,3	13,5%	16,3%