



***Evaluación del Programa de Cribado Neonatal
de Enfermedades Endocrino-Metabólicas.
Asturias, 2020***



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 2020.

Fecha del Informe: Marzo 2022

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

Revisoras externas: Belén Prieto Garcia y Carmen Natal Ramos

DP: AS 01595-2022

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..... | 24 |
| Situación de los casos confirmados | 26 |
| Consideraciones especiales | 27 |
| Rendimiento del programa | 29 |
| Conclusiones..... | 31 |
| Propuestas de mejora | 33 |
| Bibliografía | 34 |
| Anexo: Indicadores desagregados por hospital de nacimiento | 35 |

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.

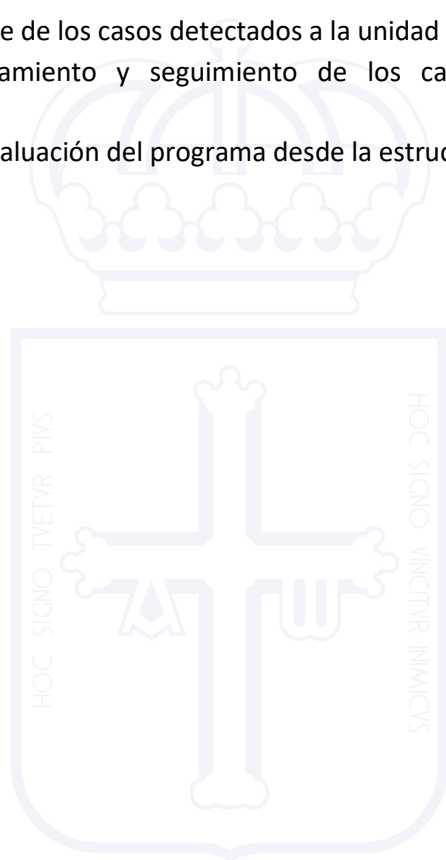
En el documento elaborado por el grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública sobre los “Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud”⁽¹⁾ se establecen, entre otros, los siguientes requisitos de calidad para 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 2020 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 2020)

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.

Los resultados de los indicadores se obtienen a partir de datos procedentes del Laboratorio de Cribado de referencia, la Unidad Clínica de Seguimiento Inmediato y el Servicio de Hematología del HUCA.

Para el cálculo de recién nacidos anual se suman el total de los facilitados por el Servicio de Coordinación Asistencial y Cuidados del SESPA, por el Centro Médico de Asturias, que es el único centro sanitario no perteneciente a la red de hospitales públicos de la comunidad autónoma en el que se asisten partos y los procedentes de domicilios o que se producen en un lugar diferente a un centro sanitario que son proporcionados por la Sociedad Asturiana de Estudios Económicos e Industriales (SADEI).

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 36632 RN, el 99,59% de los nacidos en la comunidad (36783). Existen 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 2020 los RN incluidos en el programa fueron 4862 de los 4864 nacidos contabilizados en Asturias, lo que supone el 99,96%, 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 I que está ligeramente por debajo. Mejoran los resultados respecto al año anterior debido sobre todo a los partos domiciliarios, aunque hay que tener en cuenta que dado su escaso número cualquier variación tiene una gran repercusión en los resultados.

| Tabla 1. Tasa de participación | | | | | | | | Objetivos | |
|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|-----------|
| Año | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | Óptimo | Aceptable |
| % RN con muestra/ RN en la CCAA | 99,7% | 98,9% | 99,9% | 99,7% | 99,5% | 99,6% | 99,9% | 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 2020 se observa un descenso apreciable en relación con los años anteriores con un 91,9%, respecto al promedio de los años anteriores que era del 94%. Habrá que hacer seguimiento de este resultado para poder determinar si ha sido únicamente por efecto de la pandemia de Covid 19.

En el anexo se incluye la tabla 31 con los porcentajes de RN con muestra tomada entre las 48-72 h en el periodo de estudio por área sanitaria. En 2020 hay 6 en nivel aceptable y 2 por debajo. Destaca el HUCA que está por debajo de 85%, con un descenso del 5% en relación al año anterior que ya estaba lejos del nivel aceptable y, al contrario, se aprecia una notable mejora en los partos domiciliarios. En el resto existen ligeras variaciones por encima o debajo de los resultados de 2019.

En la tabla 32 del anexo se ofrece el porcentaje de RN con muestra tomada antes de 48 h, entre 48-72 horas y después de 72 horas por áreas sanitarias. Destaca sobre todo el 5,6% de las tomas realizadas antes de las 48 horas en el HUCA que en 2020 pueden haber estado influidas por la tendencia a dar más altas precoces debido a la pandemia. Sin embargo en ese hospital también se han realizado un 5,8% después de las 72 h, solo superado con un 22% por los partos domiciliarios.

| 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 | 2020 | Óptimo | Aceptable |
| P95 y P99 | 95% | 93% | 98% | 94% | 95% | 94,5% | 91,9% | 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 2020, 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 33 muestra los datos de muestras no válidas desagregados por áreas sanitarias. Se aprecia en el total un leve empeoramiento respecto al año anterior. Destacan las áreas I, VII y los partos domiciliarios que no tienen ninguna muestra no válida. Hay además 3 hospitales en nivel aceptable y el resto están por encima, aunque ninguno sobrepasa el 3%.

| Tabla 3. Muestras no válidas (1ª muestra) | | | | | | | | Objetivos | |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------|------------------|
| Año | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | Óptimo | Aceptable |
| RN 1ª muestra no válida/ RN analizados | 2,8% | 2,5% | 1,6% | 2% | 1,5% | 1,4% | 1,6% | ≤ 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 2017 y 2019, según los datos que se muestran en la tabla 4. En 2020 vuelve al nivel aceptable, por lo que se produce un empeoramiento respecto al año anterior. Hay que tener en cuenta también en este caso que los datos pueden estar condicionados por dificultades relacionadas con la pandemia.

En el anexo se recoge en la tabla 34 los porcentajes de muestras con demora de entrega por lugar de nacimiento. Se aprecia que las áreas I, VI y los partos domiciliarios son las que tienen una mayor demora, alrededor del 7%, aunque la VI mejora respecto al año anterior. Destaca el área II en sentido contrario, sin ninguna demora de entrega. Las áreas VII y VIII también han empeorado respecto al año anterior. Puede ser que este indicador también haya sido afectado por efecto de la pandemia.

| Tabla 4. Tiempo de entrega en días desde la extracción a entrega en laboratorio | | | | | | | | Objetivos | |
|---|------|------|------|------|------|------|------|-----------|-----------|
| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | Óptimo | Aceptable |
| P95 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | P95≤3 d | P95≤4 d |
| P99 | 5 | 5 | 5 | 4 | 5 | 4 | 5 | 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 2020 que han sido 36632, han completado el proceso de cribado 36631, 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 2020 el número de participantes fue de 4862 y han completado el cribado 4861, lo que se corresponde con el 99,9% de los RN cribados.

No se han podido completar 30 por abandono, fallecimiento o exceder los plazos establecidos. De aquellos que se conoce el desenlace, 4 fueron exitus antes de finalizar el proceso, 3 prematuridad extrema, 1 por traslado después de primera toma de muestra y 1 ha recibido una transfusión sanguínea.

En 2020 ha habido un RN con el cribado incompleto que resultó positivo para GAI en primera muestra y que se trasladó de comunidad antes de realizar la segunda. En conversación telefónica con la familia, se les recomendó tomar una segunda muestra en su lugar de destino.

| Tabla 5. Trazabilidad | | | | | | | | Objetivos | |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|-----------|
| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | Óptimo | Aceptable |
| RN con resultado final/RN analizados | 99,5% | 98,9% | 99,9% | 99,7% | 99,9% | 99,5% | 99,9% | 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⁾.

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. 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 una cantidad 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.

Se aprecia un ligero empeoramiento en 2020. Según la información recibida del laboratorio de referencia, los tiempos de respuesta han estado limitados por la pandemia y ha habido también problemas técnicos derivados del cambio de reactivos que precisó ajustes para optimizar las determinaciones.

| 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 | 2020 | Óptimo | Aceptable |
| HC | 95% | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | P95≤ 3 d P99≤ 4 d | P95≤ 3 d |
| | 99% | 3 | 3 | 4 | 3 | 4 | 4 | 4 | | |
| FQ | 95% | | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 | 5 | | |
| | 99% | | 4 | 6 | 5 | 6 | 6 | 7 | | |
| PKU, MCADD, LCHADD,GA-I | 95% | | 2 | 4 | 6 | 4 | 4 | 4 | | |
| | 99% | | 6 | 6 | 14 | 5 | 6 | 8 | | |
| AF | 95% | | | | | 5 | 5 | 5 | | |
| | 99% | | | | | 6 | 6 | 7 | | |

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 metabolopatías es del 2%. En todos los casos está por debajo del 1%, siendo el valor más alto para la FQ con un 0,89%, seguido del 0,65% para la GA-I. En todos los casos hay un cumplimiento óptimo del objetivo.

| Tabla 7. Nº de RN que precisaron 2ª TM por resultado dudoso/positivo 2014-2020 | | | | | | | | | Objetivo | |
|--|-------|-------|-------|-------|--------|-------|----------|--------------|----------|-----------|
| | HC | FQ | PKU | MCADD | LCHADD | GA-I | Total EM | AF 2017-2020 | Óptimo | Aceptable |
| 2ª TM | 91 | 328 | 24 | 48 | 7 | 239 | 737 | 0 | ≤1% | ≤2% |
| 2ª TM/RN | 0,25% | 0,89% | 0,07% | 0,13% | 0,02% | 0,65% | 2% | 0 | | |

En la tabla 8 se muestran los resultados del año 2020, entre los que destaca el porcentaje de solicitud de 2ª muestra para la FQ y GAI que están por encima del 1%, por lo que cumplen el objetivo en grado aceptable. El porcentaje del total para las metabolopatías se ha incrementado hasta el 3,64% por el importante incremento en la GA-I. 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 2020 | | | | | | | | | Objetivo | |
|---|-------|-------|-------|-------|--------|-------|----------|--------------|----------|-----------|
| | HC | FQ | PKU | MCADD | LCHADD | GA-I | Total EM | AF 2017-2020 | Óptimo | Aceptable |
| 2ª TM | 20 | 71 | 3 | 5 | 0 | 78 | 177 | 0 | ≤1% | ≤2% |
| 2ª TM/RN | 0,41% | 1,46% | 0,06% | 0,10% | 0% | 1,60% | 3,64% | 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 2020 el objetivo propuesto se ha cumplido en grado óptimo para todas las enfermedades cribadas en que ha habido casos detectados, excepto en los casos de la FQ y la GAI en el que se alcanza un nivel aceptable. Este año tampoco se ha encontrado ningún caso de anemia falciforme.

| Tabla 9. Tiempo transcurrido en días entre nacimiento y comunicación de resultado final. 2020 | | | | | | | | | Objetivo | |
|---|-----|----|----|-----|-------|--------|------|----|---------------|---------------|
| P95 P99 | | HC | FQ | PKU | MCADD | LCHADD | GA-I | AF | Óptimo | Aceptable |
| | 95% | 15 | 29 | 8 | 0 | 0 | 23 | 0 | P99<20 d | P95<30 d |
| | 99% | 15 | 43 | 12 | 0 | 0 | 24 | 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 2014-2020 | | | | | | | | Objetivo |
|--|------|------|------|-------|--------|------|----------|------------------|
| | HC | FQ | PKU | MCADD | LCHADD | GA-I | Total EM | Óptimo/Aceptable |
| Nº RN derivados a UCSI | 20 | 50 | 3 | 8 | 0 | 6 | 87 | P100≤1 día |
| P100 en días comunicación resultado/derivación a UCSI | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | |

En 2020 se derivaron a esta unidad 20 niños, de los que se 4 se confirmaron definitivamente como caso de metabolopatía (3 HC y 1 FQ) y el resto fueron etiquetados como 13 falsos positivos de FQ y 1 falso positivo de GAI, 1 hiperfenilalanemia benigna, y 1 hipertiropinemia transitoria.

Desde la UCSi se recibe informe de 2 casos más de HC de dos niños prematuros que fueron positivos en la segunda toma de muestra y que no se consideran, por tanto detectados a través del cribado y no se contabilizan en este documento.

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. La UCSI derivó también 2 HC no detectados a través del cribado, pertenecientes al grupo de RNCE.

| Tabla 11. Nº de RN derivados a la UCSI para confirmación de Dx 2020 | | | | | | | | Objetivo |
|---|------|------|------|-------|--------|------|----------|------------------|
| | HC | FQ | PKU | MCADD | LCHADD | GA-I | Total EM | Óptimo/Aceptable |
| Nº RN derivados a UCSI | 4 | 14 | 1 | 0 | 0 | 1 | 20 | 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 (2017-2020), de todos los recién nacidos a lo que se ha solicitado otra muestra para confirmar el resultado del primer test, se descartan 614 RN (1,68%) porque el análisis de la segunda muestra da un resultado negativo.

Con dos resultados positivos se han derivado a la UCSI 87 recién nacidos 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 (0,73% y 0,11%), seguida de la GAI en la primera muestra con el 0,59% y de HC en la segunda (0,04%). En el caso de la FQ es debido a que además de los posibles falsos positivos, se detectan los portadores, y suponen un 0,84% (tabla 12).

Por otro lado, en los que se refiere a la AF, se ha detectado un 0,24 % de heterocigotos que también se descartan.

Tabla 12. FP1, FP2 TOTAL FP. 2014-2020

| | HC | FQ | PKU | MCADD | LCHADD | GA-I | Total EM | AF 2017-2020 |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------------|--------------|
| FP1 | 72 | 266 | 15 | 37 | 7 | 217 | 614 | 0 |
| FP1/RN analizados | 0,20% | 0,73% | 0,04% | 0,10% | 0,02% | 0,59% | 1,68% | 0 |
| FP2 | 13 | 42 | 1 | 4 | 0 | 4 | 62 | 52 |
| % FP2/RN analizados | 0,04% | 0,11% | 0% | 0,01% | 0% | 0,01% | 0,17% | 0,14% |
| FP1+FP2 | 85 | 308 | 16 | 41 | 7 | 221 | 678 | 52 |
| % FP1+FP2 | 0,23% | 0,84% | 0,04% | 0,11% | 0,02% | 0,60% | 1,85% | 0,14% |

El mayor porcentaje de casos a descartar en 2020 corresponde a la GAI, con el 1,60%, seguido de FQ, con el 1,44% 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 y se sigue incrementando en 2020 con 77, lo que corresponde en el último año al 1,58%. También la FQ aumenta claramente hasta el 1,44%. Son las responsables del incremento total de FP1 que es del 3,23% el último año a estudio.

En lo que se refiere a los casos derivados a la UCSI y que no se confirman (FP2), el porcentaje mayor es el de la FQ con el 0,27%, todos falsos positivos y ningún portador el último año.)

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. 2020 | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------------|----|
| | HC | FQ | PKU | MCADD | LCHADD | GAI | Total EM | AF |
| FP1 | 16 | 57 | 2 | 5 | 0 | 77 | 157 | 0 |
| % FP1/RN analizados | 0,33% | 1,17% | 0,04% | 0,10% | 0% | 1,58% | 3,23% | 0% |
| FP2 | 1 | 13 | 1 | 0 | 0 | 1 | 16 | 0 |
| % FP2/RN analizados | 0,02% | 0,27% | 0,02% | 0% | 0% | 0,02% | 0,33% | 0% |
| Total FP | 17 | 70 | 3 | 5 | 0 | 78 | 173 | 0 |
| % total FP | 0,35% | 1,44% | 0,06% | 0,10% | 0% | 1,60% | 3,60% | 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 (VP) o, en su caso, descartar después de completar el estudio (FP2). 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 FQ con una tasa del 1,36‰ RN analizados, seguida de AF con el 1,42‰. 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 2014-2020 | | | | | | | | |
|--|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------------|-----------------|
| | HC | FQ | PKU | MCADD | LCHADD | GA-I | Total EM | AF 2017-2020 |
| RN cribados +: (VP)+(FP2) | 20 | 50 | 3 | 8 | 0 | 6 | 87 | 52 |
| RN cribados +/RN analizados | 0,55‰ | 1,36‰ | 0,08‰ | 0,22‰ | 0‰ | 0,16‰ | 2,86‰ | 1,42‰ |

En 2020 la tasa de detectados cribados positivos más frecuente corresponde a la FQ, con una tasa de 2,88‰, seguida HC, con un 8,82‰. En 2020, igual que en 2019 no se detecta ningún cribado positivo de AF, como se puede apreciar en la tabla 15.

| Tabla 15. Tasa de cribados positivos 2020 | | | | | | | | |
|---|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------------|------------|
| | HC | FQ | PKU | MCADD | LCHADD | GA-I | Total EM | AF 2019 |
| RN cribados +: (VP)+(FP2) | 4 | 14 | 1 | 0 | 0 | 1 | 21 | 0 |
| RN cribados +/RN analizados | 0,82‰ | 2,88‰ | 0,21‰ | 0‰ | 0‰ | 0,21‰ | 4,32‰ | 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⁾.

Para todo el período de estudio, el VPP, es decir la proporción mayor de enfermos confirmados entre los que tienen 1 o 2 muestras positivas, es mayor para la detección de HC y PKU.

| Tabla 16. VPP 2015-2020 | | | | | | | |
|-------------------------------|-----|------|-------|-------|--------|------|-----------------|
| | HC | FQ | PKU | MCADD | LCHADD | GA-I | AF 2017-2018 |
| Casos confirmados (VP) | 16 | 6 | 2 | 3 | 0 | 2 | 1 |
| % VP/VP+(FP1+FP2) | 16% | 1,9% | 11,1% | 6,8% | 0% | 0,9% | 1,9% |

En 2020 el VPP es mayor para el HC, teniendo en cuenta que el escaso número de enfermedades diagnosticadas influye de manera importante en los resultados.

| Tabla 17. VPP 2020 | | | | | | | |
|-------------------------------|-------|------|-----|-------|--------|------|----|
| | HC | FQ | PKU | MCADD | LCHADD | GA-I | AF |
| Casos confirmados (VP) | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| % VP/VP+(FP1+FP2) | 0,62% | 1,4% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |

2.8 Tasa de detección

Este indicador recoge los casos que se diagnostican definitivamente teniendo en cuenta el total de la población analizada 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 0,46‰ la más frecuente de las enfermedades cribadas, seguida de FQ con el 0,16‰ como se puede ver en la tabla 18.

| Tabla 18. Tasa de casos diagnosticados procedentes del cribado 2014-2020 | | | | | | | | |
|--|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------------|-----------------|
| | HC | FQ | PKU | MCADD | LCHADD | GA-I | Total EM | AF 2017-2020 |
| Nº diagnosticados por cribado | 16 | 6 | 2 | 3 | 0 | 2 | 29 | 1 |
| % RN diagnosticados por cribado/RN analizados | 0,46‰ | 0,16‰ | 0,05‰ | 0,08‰ | 0‰ | 0,05‰ | 0,79‰ | 0,05‰ |

En 2020 también es el HC la enfermedad cribada con más casos detectados a partir del programa con un 0,62‰. Y un total de 4 casos. Este año, además se ha detectado solo 1 caso de FQ.

| Tabla 19. Tasa de casos diagnosticados procedentes del cribado 2020 | | | | | | | | |
|---|-------|-------|-----|-------|--------|------|-------------|----|
| | HC | FQ | PKU | MCADD | LCHADD | GA-I | Total EM | AF |
| Nº diagnosticados por cribado | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 |
| % RN diagnosticados por cribado/RN analizados | 0,62‰ | 0,21‰ | 0‰ | 0‰ | 0‰ | 0‰ | 1,03‰ | 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, con un total de 12 y una tasa de detección de 2,47‰.

| Tabla 20. Tasa de detección de portadores de AF | | | | |
|---|-------|-------|-------|-------|
| | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
| Nº portadores de FAS | 17 | 23 | 13 | 12 |
| 1/Nº RN analizados/Nº RN portadores FAS | 2,78‰ | 3,98‰ | 2,48‰ | 2,47‰ |
| Nº portadores de FAC | 4 | 2 | 3 | 1 |
| 1/Nº RN analizados/Nº RN portadores FAC | 0,66‰ | 0,35‰ | 0,57‰ | 0,20‰ |
| Nº portadores de FAD/Otros | 3 | 4 | 4 | 4 |
| 1/Nº RN analizados/Nº RN portadores FAD/otros | 0,49‰ | 0,69‰ | 0,76‰ | 0,82‰ |

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, 2 casos a los 5 días, 4 casos a los 6 días, 3 casos a los 7, 1 caso a los 8, 2 a los 9 días y otros 2 a los 10, 1 a los 12 y 1 fuera de estándar establecido, a los 27 días. A los de FQ a los 13 y 19 días, en 2 casos a los 34 días y 1 a los 41 y 1 a los 42 días, los dos últimos 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 MCADD recibieron tratamiento a los 12, 13 y 21 días y a los dos diagnosticados de GA-I se les inició el tratamiento a los 14 días.

En 2020 de los 3 diagnosticados de HC a través del cribado se les inició el tratamiento en la 1ª consulta, es decir, antes de conocer el diagnóstico definitivo, a 2 niños a los 5 y 9 días, mientras que a otro se le instauró el tratamiento a los 12, el mismo día del diagnóstico. El diagnosticado de FQ se le puso tratamiento a los 40 días, 9 después del diagnóstico. Los RN con HC que nacieron prematuramente, es decir los RNCE diagnosticados fuera del cribado, iniciaron el tratamiento a los 27 y 28 días, dato que no se incluyen en la tabla 21 por no ser detectados a través del programa de cribado. El caso de FQ también inicia el tratamiento está fuera del período estándar aceptable establecido, a los 4º días.

| Tabla 21. Tiempo de instauración de tratamiento 2020 | | | | | | | | Objetivo | |
|--|------|------|-----|-------|--------|-------|----|--|--|
| | HC | FQ | PKU | MCADD | LCHADD | GAI-I | AF | Óptimo | Aceptable |
| Tiempo de instauración de tratamiento | 100% | 100% | 0% | 0% | 0 | 0% | 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 del 2014 a 2020 no se ha cumplido el porcentaje de casos diagnosticados por el cribado para ninguna de las enfermedades, siendo el HC la que más se acerca al objetivo aceptable con el 81%. Este porcentaje baja considerablemente en el resto de las metabolopatías, aunque hay que tener en cuenta de nuevo, el escaso número de diagnosticados que implica una importante oscilación entre un año y otro.

En relación con la FQ y sobre todo la AF, que son lo que tienen un menor porcentaje de casos diagnosticados en proporción a los positivos detectados, hay que tener en cuenta que 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 22. Porcentaje de casos diagnosticados por el cribado 2014-2020 | | | | | | | | Objetivos | | |
|---|-----|-----|-------|-------|--------|-------|----------|-----------|--------|-----------|
| | HC | FQ | PKU | MCADD | LCHADD | GA-I | Total EM | AF | Óptimo | Aceptable |
| | | | | | | | | 2017-2020 | | |
| Nº de casos dx | 17 | 6 | 2 | 3 | 0 | 2 | 30 | 1 | | |
| Nº de casos + (VP+FP2)?? revisar | 20 | 50 | 3 | 8 | 0 | 6 | 87 | 69 | 100% | 99% |
| Nº RN + confirmados/ RN cribados +s | 85% | 12% | 66,7% | 37,5% | 0 | 33,3% | 34,5% | 1% | | |

En 2020 ninguna de las enfermedades cribadas cumple el nivel mínimo establecido y es el HC el que más se acerca con un 75%. La proporción de casos de FQ respecto a los portadores mejora este año respecto a la del total del período de estudio, con un 7% de confirmados de los cribados positivos (tabla 23).

| Tabla 23. Porcentaje de casos diagnosticados por el cribado 2020 | | | | | | | | | Objetivos | |
|--|-----|------|-----|-------|--------|------|-------------|----|-----------|-----------|
| | HC | FQ | PKU | MCADD | LCHADD | GA-I | Total EM | AF | Óptimo | Aceptable |
| Nº de casos dx | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 100% | 99% |
| Nº de casos + | 4 | 14 | 1 | 0 | 0 | 1 | 21 | 0 | | |
| Nº RN + en cribado/ RN analizados | 75% | 7,1% | 0% | 0% | 0 | 0% | 23,8% | 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 2020)

Desde el inicio del período de implantación de la anemia falciforme en el programa de cribado neonatal, han participado 21988 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 88 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): 65
- FAC: 8
- Portadores de otros tipos de hemoglobinopatías: 15

Los datos, por tipo de hemoglobina, de los heterocigotos en 2020, fueron:

- FAS (portadores de anemia falciforme propiamente dichos): 12
- FAC: 1
- Portadores de otros tipos de hemoglobinopatías: 4

Teniendo en cuenta los datos que facilita el laboratorio de cribado neonatal, en 2020 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 6 días, p75 9 días y el p95 11 días, lo que supone un empeoramiento en relación con el año anterior en todos ellos.

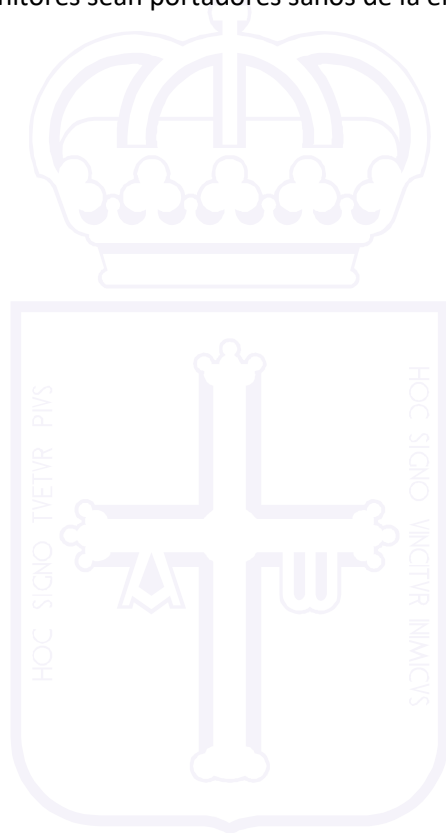
Según el servicio de hematología, en 2019 la demora máxima de asistencia a la 1ª consulta de los heterocigotos, ya que no ha habido ningún diagnóstico de AF, ha sido de 14 días y el tiempo mínimo 6 días, con una mediana de 8 días. En todos los casos se ha repetido el procedimiento sin hacer toma de una segunda muestra.

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 2020 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 EN 2020

Los cribados positivos derivados a la UCSI en 2020, en relación con el hipotiroidismo congénito, fueron 4 de los que 3 fueron confirmados. 2 niñas que y 1 niño. Una de las niñas es un HC permanente y el resto precisarán una reevaluación a los 3 años para etiquetarlos definitivamente. Todos han sido derivados a la unidad de endocrinología pediátrica de su hospital de referencia que, en esta ocasión, es el Hospital Universitario Central de Asturias. El otro positivo del programa de cribado resultó ser hipertirotrópinemia transitoria secundario probablemente al hipertiroidismo que sufría la madre durante el embarazo y, por lo tanto, fue descartado.

Desde la UCSI enviaron información también de 2 casos pertenecientes al grupo de RCNE que han sido positivos en una segunda toma de muestra, siendo negativos en la primera. Se trata de una niña en seguimiento por la Unidad de Endocrinología pediátrica del HUCA y un niño que ha sido derivado para seguimiento por el servicio de pediatría del Hospital de Cabueñes. Al seguir un cauce de diagnóstico diferente al del programa de cribado, no se incluyen en la evaluación de resultados del mismo. Ambos fueron grandes prematuros y precisarán una reevaluación para su diagnóstico definitivo y, dadas su especiales circunstancias, recibieron tratamiento a partir de los 27 y 28 días, fuera de los estándares establecidos en el programa de cribado.

En lo que se refiere a la fibrosis quística, se confirmó una niña de los 14 derivados como positivos procedentes del cribado. Por lo tanto se descartaron 13, todos falsos positivos. El caso confirmado está en seguimiento por la Unidad de Fibrosis Quística en el HUCA.

Se han recibido desde la UCSI además el informe de un niño con una posible GAI que se descartó y de otro niño con una posible fenilcetonuria cuyo diagnóstico final fue una hiperfenilalanemia benigna, por lo que tampoco que se incluye como casos confirmado de metabopatía en el programa, aunque ha sido derivada para seguimiento a la Unidad de Nutrición Pediátrica del HUCA.

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. Este año se incluyen en esta situación dos casos de HC mencionados al inicio de este apartado.

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, por lo que, exceptuando los casos con diagnóstico inicial de hipotiroidismo permanente (agenesia, ectopia, dishormonogénesis con estudio genético), está prevista la reevaluación diagnóstica a partir de los 3 años de edad⁶.

El programa permitió diagnosticar en total 17 casos de HC en el cribado general (test en 1ª muestra válida), que son los que figuran en la evaluación de criterios de calidad. En 2020 hay que añadir la detección de 2 RN prematuros en la 2ª muestra (protocolo de RNCE) a los 27 y 28 días de vida.

HC situación de casos confirmados desde inicio estudio

De los casos diagnosticados de HC desde el inicio del período de estudio, un total de 17, se han descartado 2 de los que estaban pendientes de reevaluación a los 3 años de 2015 porque finalmente se confirma que eran hipertirotropinemia transitoria, con lo que ese año quedaría confirmado un caso y el número de total se reduce a 15. La reevaluación a los 3 años de los HC de 2019 debería de realizarse en 2022. En marzo de este año todavía no se han llevado a cabo.

| Tabla 24. Casos HC detectados por cribado neonatal 2014-2020 | | | | | |
|--|---------------------------|----------|------|---------------------------------|------------------------|
| Año | DX | Hospital | Sexo | Resultados definitivo | Eco/Gamm |
| 2014 | HCP permanente | HCAB | M | HCP | T ectópico |
| 2015 | HCP permanente | HVN | M | HCP | T sublingual |
| | HC pendiente reevaluación | HUCA | M | Hipertirotropinemia transitoria | |
| 2016 | HC pendiente reevaluación | HSA | M | HCP | T ectopico |
| 2017 | HCP permanente | HSA | M | HCP | T normal |
| 2018 | HC permanente | HSA | M | HCP | Agenesia |
| | HC permanente | CMA | H | HCP | T ectopico |
| | HC pendiente reevaluación | HSA | M | Desconocido por traslado | T normal |
| | HC pendiente reevaluación | HCAB | M | Desconocido | Eutópico vs sublingual |
| 2019 | HC pendiente reevaluación | HCAB | M | Pendiente | Agenesia |
| | HC pendiente reevaluación | HUCA | M | Pendiente | T normal |
| | HC pendiente reevaluación | HCAB | M | Pendiente | T normal |
| | HC pendiente reevaluación | HSAG | M | Pendiente | T normal/No captación |
| 2020 | HCP permanente | HAB | M | | Agenesia |
| | HC pendiente reevaluación | HSAG | M | Pendiente | T normal |
| | HC pendiente reevaluación | HSAG | M | Pendiente | T normal |

Además de los 17 casos de HC diagnosticados a partir del programa de cribado, hay 3 detectados con el cribado en 2ª etapa de RNCE, 1 prematuro en 2015 y 2 grandes prematuros nacidos en 2020. Así mismo en 2018, se encuentra 1 caso de HC a través del registro de enfermedades raras que, una vez revisado por el laboratorio de cribado, se etiqueta como falso negativo del cribado del programa. En 2016 se detecta 1 HC que viene trasladado de otra comunidad autónoma donde le han realizado la primera toma de muestra que se confirma en la 2ª toma de muestra ya realizada en Asturias y que se considera cribado positivo de la comunidad de procedencia. Estos casos de HC no se consideran cribados positivos del programa y no se incluyen, por tanto, en los resultados del mismo.

HC pendientes de reevaluación a los 3 años

Entre los años 2014 a 2018, se han registrado como casos confirmados de HC de los RN que fueron cribados positivos, un total de 10. De todos los HC de ese período fueron etiquetados como HC pendientes de reevaluación 4 casos, de los que 1 se descartan porque son hipertirotropinemia transitoria, 1 se confirma como HC primario permanente y de los 2 restantes se desconoce el desenlace, 1 porque se ha trasladado a otra comunidad autónoma antes de la reevaluación y 1 no tiene ningún episodio en la historia clínica electrónica desde 2020, se desconoce cuál es el motivo y, por lo tanto, tampoco figura el resultado de la reevaluación.

En 2015 se hace la reevaluación también de 1 caso incluido entre los RNCE y que también se descarta por confirmarse como una hipertirotropinemia transitoria.

| Tabla 25. Casos HC pendientes de reevaluación detectados por cribado neonatal 2014-2018 | | | | | |
|---|---------------------------|----------|------|---------------------------------|------------------------|
| Año | DX | Hospital | Sexo | Resultados definitivo | Eco/Gamm |
| 2015 | HC pendiente reevaluación | HUCA | M | Hipertirotropinemia transitoria | |
| 2016 | HC pendiente reevaluación | HSA | M | HCP | T ectopico |
| 2018 | HC pendiente reevaluación | HSA | M | Desconocido por traslado | T normal |
| | HC pendiente reevaluación | HCAB | M | Desconocido | Eutópico vs sublingual |

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 a los que hay que aplicar condiciones específicas en cada caso. Son los recién nacidos con características especiales (RNCE). Las situaciones son las siguientes:

- Grandes prematuros (≤ 32 SG): 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 26 se observa que la segunda muestra de sangre en RN con bajo peso se ha recogido en mayor medida en el año 2019 con un 93,5%. En cuanto a los prematuros ha sido en 2020 el año en que se tomaron más segundas muestras con el 91%, seguido del 2017 con el 86%. 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.

De los 4 RNCE que han dado positivo en 2ª etapa, se confirman 3 casos de HC, 1 prematuro en 2015 que en 2021, al hacer la reevaluación a los 3 años, se descarta y 2 grandes prematuros nacidos en 2020.

En 2020 se han detectados en 2ª muestra de RNCE 2 positivos para HC que se han confirmado en la UCSI como HC pendientes de reevaluación.

Tabla 26. Indicadores específicos para RNCE. 2015-2020

| Año | Bajo peso (< 1.500 gr) | | | Prematuros (< 34 SG) | | | Detección y diagnóstico HC | |
|--------------|------------------------|-------|--------|----------------------|-------|--------|----------------------------|-------------------|
| | 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 |
| 2020 | 28 | 31 | 90,3% | 64 | 70 | 91,4% | 2 | 2 |
| Total | 231 | 267 | 86,5% | 451 | 542 | 83,2 % | 4 | 3 |

En 2020 hubo 7 RNCE incompletos porque no se recibe 2ª muestra de ellos, pero que no se incluyen entre los incompletos del cribado. 3 son prematuros extremos, 2 del hospital de Cabueñes de los que no se dispone de más información y 1 del HUCA que ha sido exitus.

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 17 casos de hipotiroidismo congénito, 6 fibrosis quística, 2 de fenilketonuria, 3 de MCADD y 2 de GA-I, 30 enfermos en total, lo que supone una prevalencia al nacimiento de 1 caso de enfermedad endocrino-metabólica por cada 1268 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 106 portadores sanos (heterocigotos), 78 de ellos con perfil de hemoglobina FAS, 11 con perfil FAC, 3 con perfil FAD y los 13 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 27. 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 | 36783 | | | | | | | 21595 |
| Nº de RN que participaron en el cribado | 36632 | | | | | | | 21515 |
| Participación en % | 99,6% | | | | | | | 99,6% |
| Nº de casos confirmados | 17 | 6 | 2 | 3 | 0 | 2 | 30 | 1 |
| Prevalencia al nacimiento, nº de nacimientos necesario para detectar 1 caso | 2164 | 6131 | 18392 | 12261 | ... | 18392 | 1268 | 21591 |
| Nº de portadores sanos detectados | | 8 | | | | | 8 | 106 |

*Total de enfermedades endócrino-metabólicas

A continuación se describen los datos relacionados con el programa del cribado neonatal del año 2020. 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: 4709
- Centros privados: Centro Médico de Asturias: 138.
- Domicilio: 15
- Otros lugares: 2

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 4 enfermedades endocrino-metabólicas de las incluidas en el cribado: 3 casos de HC y 1 de FQ. En 2019 no se ha detectado ningún caso nuevo de AF.

| Tabla 28. Datos programa cribado neonatal 2020 | | | | | | | | | |
|---|------------------------|------|-----|-------|--------|------|------------|----------------|---|
| Período 1/01/2020 – 31/12/2020 | | | | | | | | | |
| | HC | FQ | PKU | MCADD | LCHADD | GA-I | Total e-m* | AF | |
| Nº de nacimientos | 4864 | | | | | | | | |
| Nº de RN que participaron en el cribado | 4862 | | | | | | | | |
| Participación en % | 99,9% | | | | | | | | |
| Nº de casos confirmados | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | |
| Prevalencia al nacimiento, nº de nacimientos necesario para detectar 1 caso | 1621 | 4864 | | | | | 1216 | | |
| Nº de portadores sanos detectados | | 1 | | | | | 1 | 29 (22 FAS) | |
| FP | FP sobre 1ª muestra | 16 | 57 | 2 | 5 | 0 | 77 | 173 | 0 |
| | FP detectados por UCSI | 1 | 13 | 1 | 0 | 0 | 1 | 16 | |

*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 2020, han participado en el programa 36632 RN y se ha hecho un diagnóstico precoz en 29, aproximadamente a 1 de cada 1268 nacidos en Asturias. Tras el inicio del cribado de AF se ha confirmado solamente 1 caso del año 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 2020 desciende un 2,4% respecto al año anterior, por lo que queda también por debajo del nivel aceptable con un 92% de los RN entre las 48-72 horas de vida.
- El porcentaje de muestras no válidas en 2020 es del 1,6% cumpliendo el nivel aceptable.
- El tiempo de entrega de la muestra en 2020 alcanza nivel aceptable, ya que el 95% ha llegado como máximo en 3 días y el 99% a los 5 días, por lo que empeora respecto al años anterior que se había llegado a nivel óptimo.
- La trazabilidad del programa, proporción de RN con resultado final, fue del 99,9% en 2020, nivel aceptable, igual que el resto de los años excepto 2015. Hubo un positivo en la primera muestra que se trasladó de comunidad autónoma pero se contactó con la familia para que finalizaran el proceso en su lugar de destino.
- El tiempo de respuesta del laboratorio en 2020 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 y, dado que ha habido un empeoramiento respecto al año anterior, puede que exista además un efecto negativo de la pandemia.
- A lo largo de la serie histórica, se ha solicitado una segunda muestra en el 2%; nivel aceptable, tras un resultado positivo o dudoso de la primera, la FQ es la de mayor porcentaje, 0,89%. En 2020, sigue aumentando esta proporción hasta el 3,6%. Por separado GAI y FQ están en nivel aceptable ($\leq 2\%$) y el resto óptimo ($\leq 1\%$).
- En 2020, el tiempo que transcurre hasta la comunicación del resultado final se cumple a nivel óptimo para todas las enfermedades cribadas excepto la FQ y GAI que están 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 1,8% de RN a los que se ha solicitado una segunda muestra, en la serie histórica, el 1,7% se descartan porque el segundo resultado es negativo. En 2020 el porcentaje es mucho mayor, 3,6% y 3,2% por el acusado incremento para la GAI.
- La tasa de detección de cribados positivos fue del 2,9‰ durante todo el período del programa y del y 4,3‰ en 2020, para el total de las metabolopatías. Por separado, en 2020 la FQ con un 2,9‰ y el HC 0,8‰ 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, 15,5%, igual que en 2020 con un 15%. 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‰ en 2019 para el total de metabopatías cribadas. El HC es la más frecuentemente diagnosticada tanto en el total del período de estudio como en 2020, con un 0,44‰ y un 0,62‰ respectivamente.
- 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 2020 fue para la variante más frecuente, FAS del 2,5‰ y para la de FAC del 0,2‰.
- El tiempo de instauración del tratamiento en 2020 se cumplió a nivel óptimo, para todos los casos de HC ya que en el 100% se inició antes de los 15 días de vida. Sin embargo en el caso que hubo de FQ no se cumple el objetivo, ya que inició el tratamiento a los 40 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 el nivel óptimo para este indicador.
- En cuanto al porcentaje de casos detectados con diagnóstico definitivo, en 2020 no se cumple el objetivo, ya que se confirman el 75% de los HC detectados y el 7% de las FQ. En lo que se refiere a las FQ se detectan como positivos los portadores, que son mucho más numerosos que los enfermos. Hay que tener en cuenta también el escaso número de enfermedades detectadas que condiciona el resultado final.
- Por último todos los casos diagnosticados están en seguimiento por las unidades correspondientes y en los hospitales públicos de la comunidad asignados para ello.
- En el momento del cierre de este informe se están valorando las reevaluaciones de los casos de HC que estaban pendientes.

ACCIONES DE MEJORA

A la hora de analizar los resultados obtenidos en la evaluación del programa, como ya se ha mencionado, hay que tener en cuenta el escaso número de nacimientos en nuestra comunidad y que la tendencia sigue siendo descendente hasta la actualidad. Esto condiciona los datos obtenidos y el que algunos valores sufran 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 deben impedir un desarrollo óptimo del programa para alcanzar 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, hay poco margen de mejora. Hay que poner atención, no obstante, en la participación de los RN de partos domiciliarios que aunque son minoritarios siguen una tendencia ascendente.

Es necesario también mantener el seguimiento de las diferentes etapas, tanto en la fase preanalítica como analítica del proceso de envío y análisis, así como de la información a las familias del resultado. En cuando a cada uno de los hospitales, hay que tener en cuenta las limitaciones propias de las características sociodemográficas y geográficas de la zona en la que están ubicados, al analizar los déficits detectados en cuando a los estándares de calidad. Los tiempos en cada etapa son acumulativos y todos influyen en el resultado final y, por lo tanto en el retraso del diagnóstico y la instauración del tratamiento.

Las diferencias mencionadas explican, al menos en parte, la variabilidad entre unos hospitales y otros y condiciona el resultado total. Cabe destacar en este informe que el 2020 ha estado condicionado por la pandemia de covid 19 y, por lo tanto, será de gran interés ver si los resultados obtenidos se mantienen o varían significativamente para poder determinar en qué grado esta situación especial ha influido en el transcurso de su implementación este año. Hay que resaltar que el prenatal y neonatal han sido los únicos cribados poblacionales que no fueron interrumpidos en ningún momento de la pandemia.

En relación con las deficiencias en la cumplimentación de los tarjetones, señalar que se está organizando desde el laboratorio de cribado un cambio de los mismos que facilitará la recogida de los datos y, por lo tanto, la calidad de los mismos. Se trabaja, además, en la actualización y mejora de los sistemas de información, lo que contribuirá a mejorar la recogida y análisis de los resultados obtenidos.

Resaltar también el gran impulso al cribado neonatal que se está realizando desde el ministerio y el conjunto de las comunidades autónomas que se traducirá en un breve plazo de tiempo en la implementación de nuevas enfermedades: homocistinuria, déficit de biotinidasa, enfermedad de jarabe de arce e hiperplasia suprarrenal congénita. Además está prevista la revisión de nuevas patologías para valorar nuevas incorporaciones.

En general, se puede afirmar que el funcionamiento del programa es muy aceptable, teniendo en cuenta las dificultades relacionadas con su gestión y las características sociodemográficas de nuestra población y es, por tanto, de destacar y agradecer el trabajo desarrollado por todos los profesionales que forman parte del proceso, aún más en un año tan complejo como este.

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 30. Tasa de participación, por lugar de nacimiento. 2020 | | | | | |
|--|----------------|--------------|-----------------|--------------------|------------------|
| Hospital/Otros | Nº cribados | Nº partos | % total área | % total cribado | |
| HJA | 187 | 190 | 98,4% | 3,8% | Óptimo 99% |
| HCSO | 94 | 94 | 100% | 1,9% | |
| HSA | 667 | 667 | 100% | 13,7% | |
| HUCA | 1912 | 1910 | 100% | 39,3% | |
| HCA | 1223 | 1221 | 100% | 25,2% | |
| HOA | 141 | 139 | 101,4% | 2,9% | Aceptable 95% |
| HAB | 318 | 320 | 99,4% | 6,5% | |
| HVN | 165 | 166 | 99,4% | 3,4% | |
| CM | 138 | 138 | 100% | 2,8% | |
| Domicilios | 15 | 17 | 100% | 0,3% | |

| Tabla 31. Porcentaje de RN con muestra entre 48 y 72 h. de vida, por lugar de nacimiento | | | | | | | |
|---|------|------|------|-------|-------|-------|------------------|
| Año | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | Objetivos |
| HJA | 94% | 97% | 96% | 95,7% | 95,2% | 96,8% | Óptimo 99% |
| HCSO | 96% | 100% | 100% | 97,0% | 96,5% | 97,9% | |
| HSA | 94% | 99% | 96% | 97,2% | 97,2% | 96,7% | |
| HUCA | 89% | 98% | 89% | 89% | 88,7% | 84,6% | |
| HCAB | 96% | 98% | 97% | 96,1% | 97,1% | 96,5% | |
| HOA | 82% | 96% | 92% | 95,7% | 93,7% | 91,5% | Aceptable 95% |
| HAB | 98% | 99% | 97% | 96,6% | 99,4% | 98,1% | |
| HVN | 92% | 99% | 96% | 94,5% | 96,3% | 97% | |
| HB | 97% | 98% | 100% | ... | | | |
| CM | 98% | 100% | 98% | 96,1% | 99,5% | 98,6% | |
| Domicilios | 64% | 100% | 70% | 81,3% | 77,8% | 93,3% | |
| Asturias | 93% | 98% | 94% | 93,6% | 93,9% | 91,9% | |

Tabla 29. Porcentaje de RN con muestra entre 48 y 72 h. de vida, por lugar de nacimiento

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

Tabla 33. Primeras muestras no válidas para análisis, por lugar de nacimiento

| Lugar/Año | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | Objetivos |
|------------|-------|------|------|------|-------|------|---------------------------|
| HJA | 3,2% | 2,7% | 3,9% | 3,8% | 0,5% | 0% | Óptimo ≤ 0,5% |
| HCSO | 3,9% | 0,8% | 0,9% | 5,9% | 5,9% | 2,1% | |
| HSA | 4,0% | 1,9% | 2,7% | 2,8% | 2,1% | 2,5% | |
| HUCA | 1,3% | 0,8% | 1,6% | 1,4% | 1% | 1,6% | |
| HCAB | 3,3% | 2,1% | 2,3% | 1,1% | 1,4% | 1,8% | |
| HOA | 10,8% | 9,5% | 5,2% | 3% | 2,5% | 2,1% | |
| HAB | 2,2% | 1,2% | 2,5% | 0,6% | 1,8% | 1,6% | Aceptable ≤ 2% |
| HVN | 1% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | |
| CM | 0% | 0% | 0,3% | 6,3% | 2,1% | 2,9% | |
| Domicilios | 7,1% | 0% | 0% | 0% | 11,1% | 0% | |
| Asturias | 2,5% | 1,6% | 2,0% | 1,6% | 1,4% | 1,7% | |

Tabla 34. Porcentaje de muestra con demora de entrega por lugar de nacimiento

| Lugar/Año | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| HJA | 1,1% | 7% | 3% | 2,1% | 5,3% | 7% |
| HCSO | 18,6% | 36,7% | 53,2% | 52,5% | 3,5% | 0% |
| HSA | 2% | 3% | 2,2% | 1,3% | 2,1% | 1,8% |
| HUCA | 0,4% | 2,1% | 2,6% | 3,2% | 1,7% | 1,6% |
| HCAB | 2,6% | 4,6% | 3,1% | 4,4% | 2,7% | 2,9% |
| HOA | 13,9% | 18% | 34,7% | 31,1% | 10,1% | 7,7% |
| HAB | 0,4% | 2,6% | 4,4% | 0,3% | 2,5% | 6% |
| HVN | 1% | 13,1% | 4,1% | 3,2% | 1,9% | 3% |
| CM | 2% | 0% | 0,3% | 1,4% | 2,6% | 4,3% |
| Domicilios | 0% | 12,5% | | 12,5% | | 7,1% |
| Asturias | 2,2% | 4,9% | 4,7% | 4,7% | 2,5% | 2,7% |

Tabla 35. Porcentaje de tarjetones con datos ausentes, por lugar de nacimiento

| Hospital/Año | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|-----------------|-------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| HJA | 12,8% | 17,5% | 16,0% | 12,4% | 25% | 16,6% |
| HCSO | 21,7% | 21,7% | 23,4% | 19,8% | 21,2% | 10,5% |
| HSA | 10,9% | 9,6% | 12,7% | 11,6% | 15,4% | 14,8% |
| HUCA | 11,4% | 12,4% | 19,0% | 20,4% | 19,9% | 21,5% |
| HCAB | 5,1% | 6,1% | 7,6% | 6,8% | 10% | 7,4% |
| HOA | 21,1% | 19,0% | 19,7% | 13,4% | 24,1% | 12% |
| HAB | 4,7% | 6,4% | 12,1% | 6,8% | 11,1% | 11% |
| HVN | 10,7% | 14,7% | 16,3% | 13,6% | 17,6% | 12,1% |
| HB | 9,1% | 8,7% | 50,0% | ... | ... | |
| CM | 11,7% | 15,1% | 15,1% | 10,3% | 18,5% | 20,3% |
| Domicilios | 7,1% | 12,5% | 0,0% | 12,5% | ... | 7,1% |
| Asturias | 9,9% | 10,8% | 14,3 | 13,5% | 16,3% | 15,3% |