Cartera Común Básica del SNS

EVALUADAS

- Hipotiroidismo congénito
- Fenilcetonuria (PKU)
- MCADD
- Fibrosis Quística
- Anemia de Células Falciformes
- Acidemia Glutárica tipo 1
- Enfermedad de Jarabe de Arce
- Homocistinuria
- Acidemia Isovalérica
- LCHADD

ACEPTADAS

- Hipotiroidismo congénito
- Fenilcetonuria (PKU)
- MCADD
- Fibrosis Quística
- Anemia de Células Falciformes
- Acidemia Glutárica tipo 1
- LCHADD

Posibilidad de pilotaje en CCAA que ya lo estén haciendo y bajo ciertos requisitos:

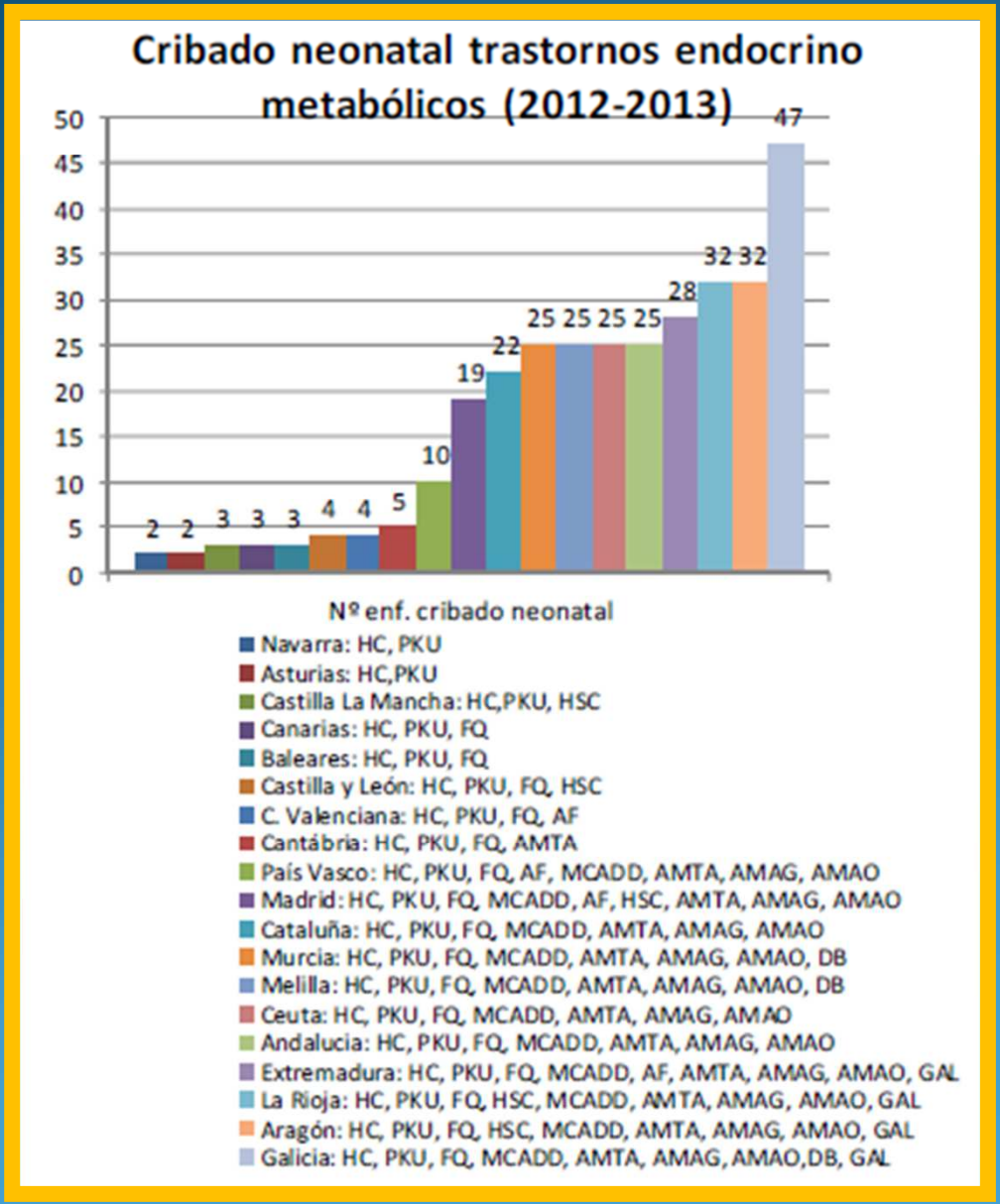
- **Enfermedad de Jarabe de Arce**
- **Homocistinuria**
- **Acidemia isovalérica**

EN EVALUACIÓN

- Déficit de Biotinidasa
- Galactosemia
- Tirosinemia 1
- Acidemia metilmalónica
- Acidemia propiónica

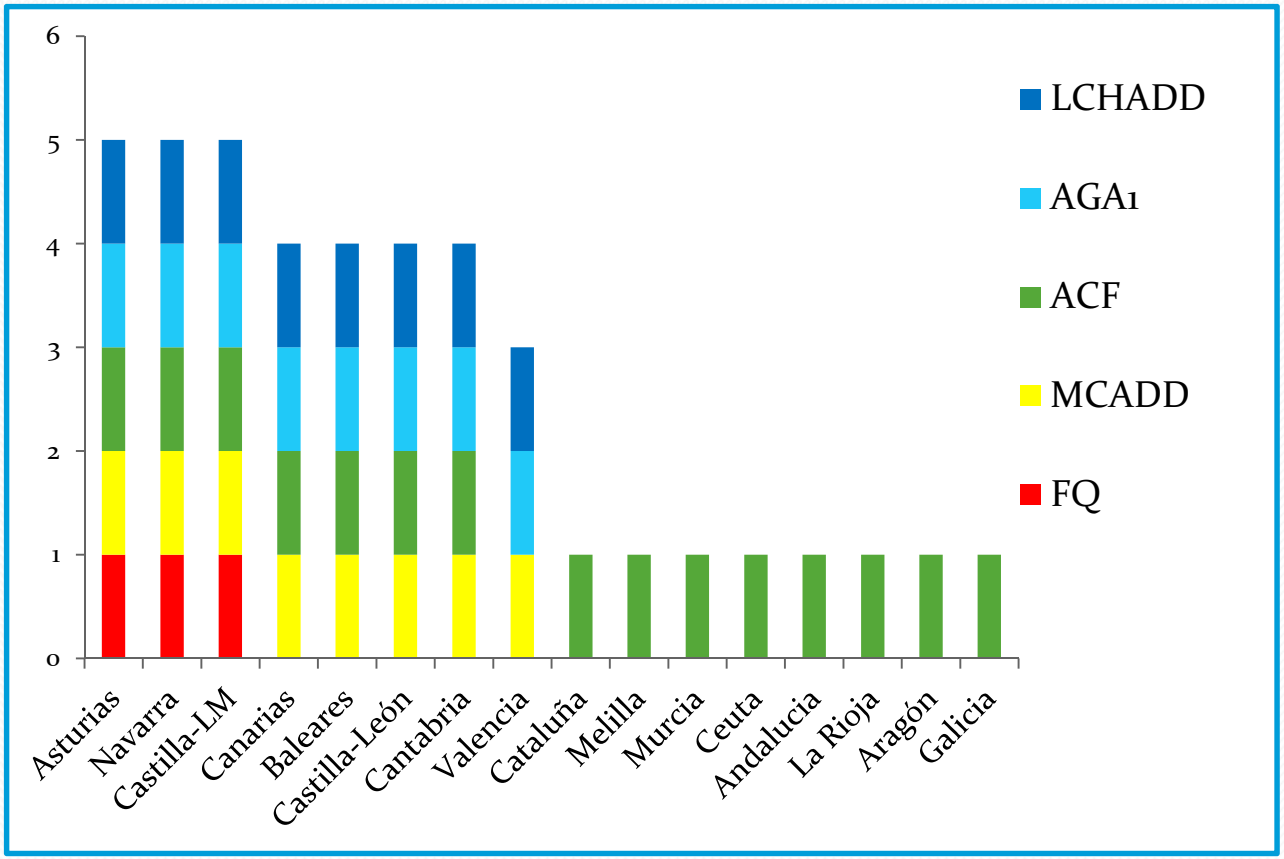
- Hiperplasia suprarrenal congénita
- VLCADD
- SCADD
- Déficit primario de Carnitina

Situación de variabilidad en las diferentes CCAA



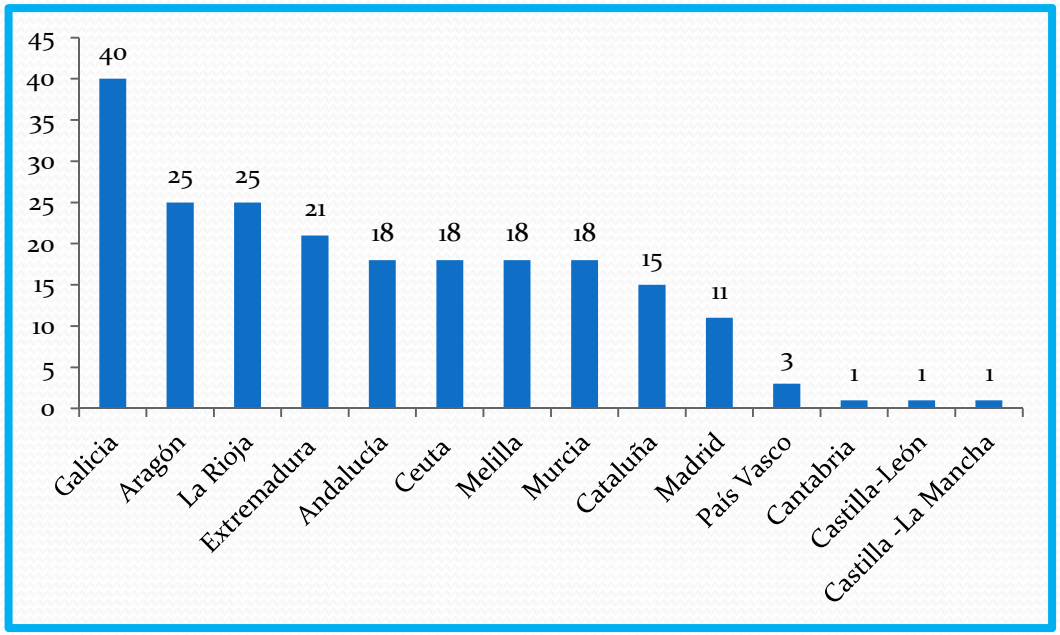
Fuente: Elaboración Ministerio de sanidad, seguridad social e igualdad

Enfermedades a añadir (2012-2013)



FQ: 3 CCAA
MCADD: 8 CCAA
ACF: 15 CCAA
AGA1: 8 CCAA
LCHADD: 8 CCAA

Enfermedades a reducir (2012-2013)



¿Qué hacemos con las patologías no evaluadas?
¿Es sensato dejar de cribarlas ante la posibilidad de tener que reintroducirlas en breve plazo?

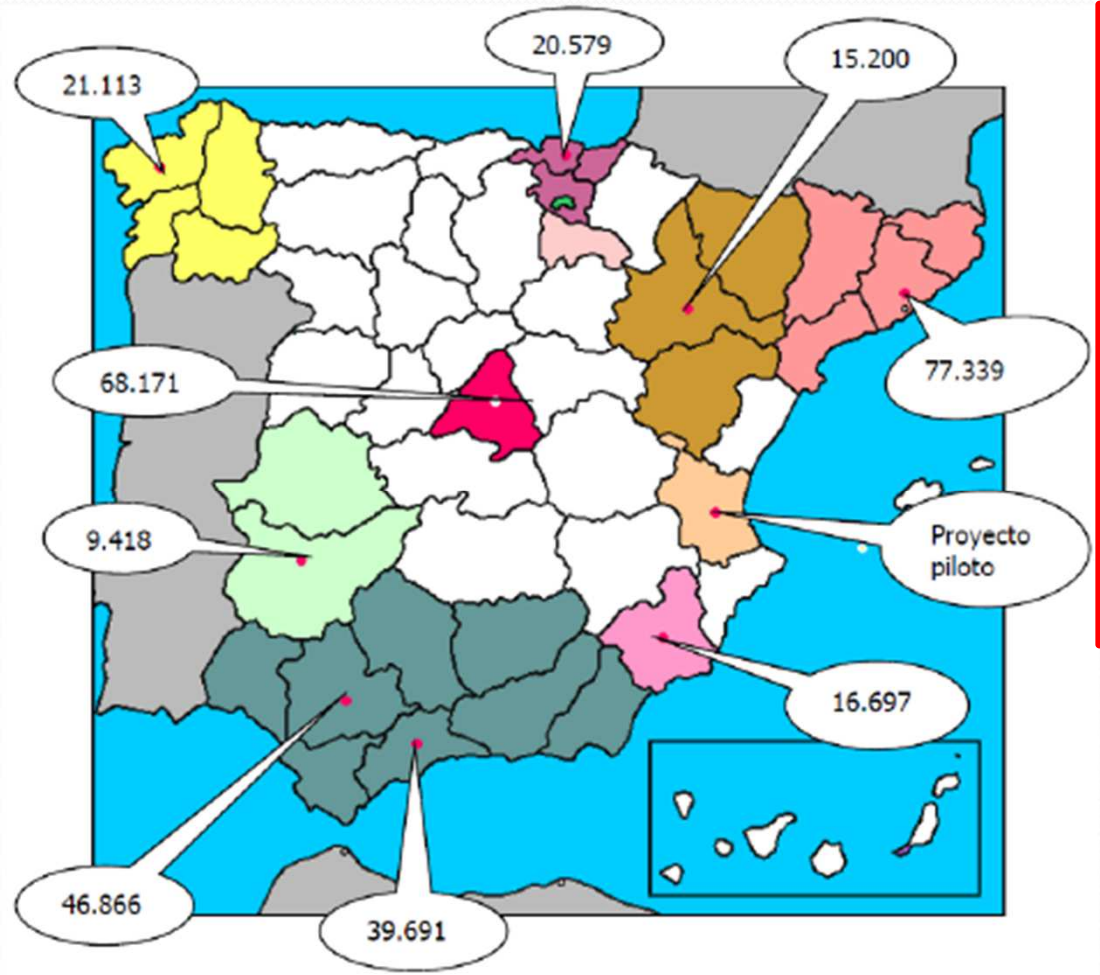
PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS-TÉCNICA UTILIZADA

Enfermedad	Procedimiento analítico
Hipotiroidismo congénito	Inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFIA®)
Fenilcetonuria	Fluorimetría Cromatografía en capa fina **MS/MS** (espectrometría de masas en tándem)
Fibrosis quística	Inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFIA®)
MCADD Acidemia glutárica tipo I LCHADD	**MS/MS**(espectrometría de masas en tándem)
Anemia Falciforme	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Fuente: AECNE

Disponibilidad de MS/MS 2012

18 Laboratorios



- 9 Realizan MS/MS
  - La Rioja envía sus muestras a Aragón,
  - Ceuta a Andalucía
  - Melilla a Murcia
- Valencia tiene un piloto
- Castilla-La Mancha dispone de MS/MS pero no lo utiliza para cribado neonatal

- Cobertura aproximada del 70% de los R.N. en España

Fuente: Elaboración Ministerio de sanidad, seguridad social e igualdad AÑO 2012

Coste-Efectividad del cribado neonatal utilizando MS/MS

- No es Coste-efectivo en CCAA con menos de 5.000 R.N./año

- El Ratio es más favorable cuanto mayor es el volumen anual de muestras, manteniéndose más o menos constante a partir de los 30-40.000 R/N año

(Ramos Goñi, JM. 2009) Red de evaluación de tecnologías y prestaciones del SNS

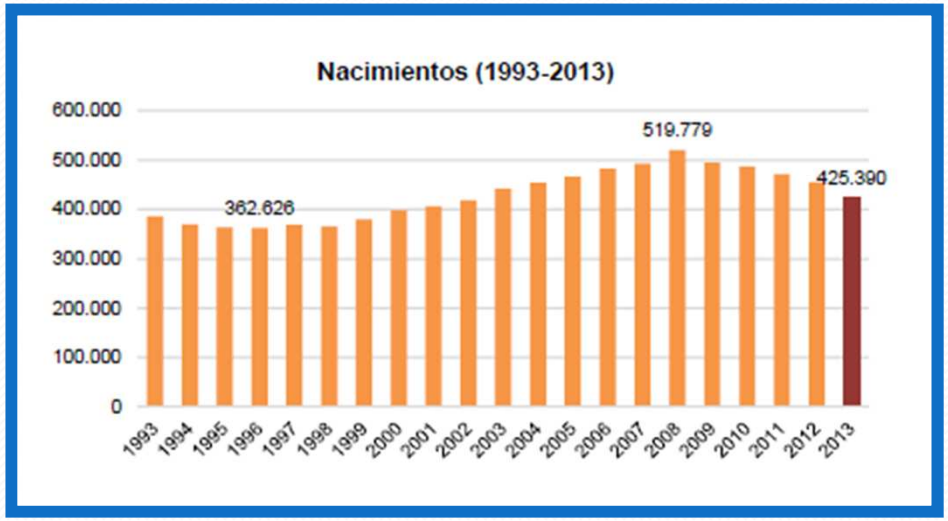
Solamente 5 laboratorios manejan más de 30.000 muestras/año

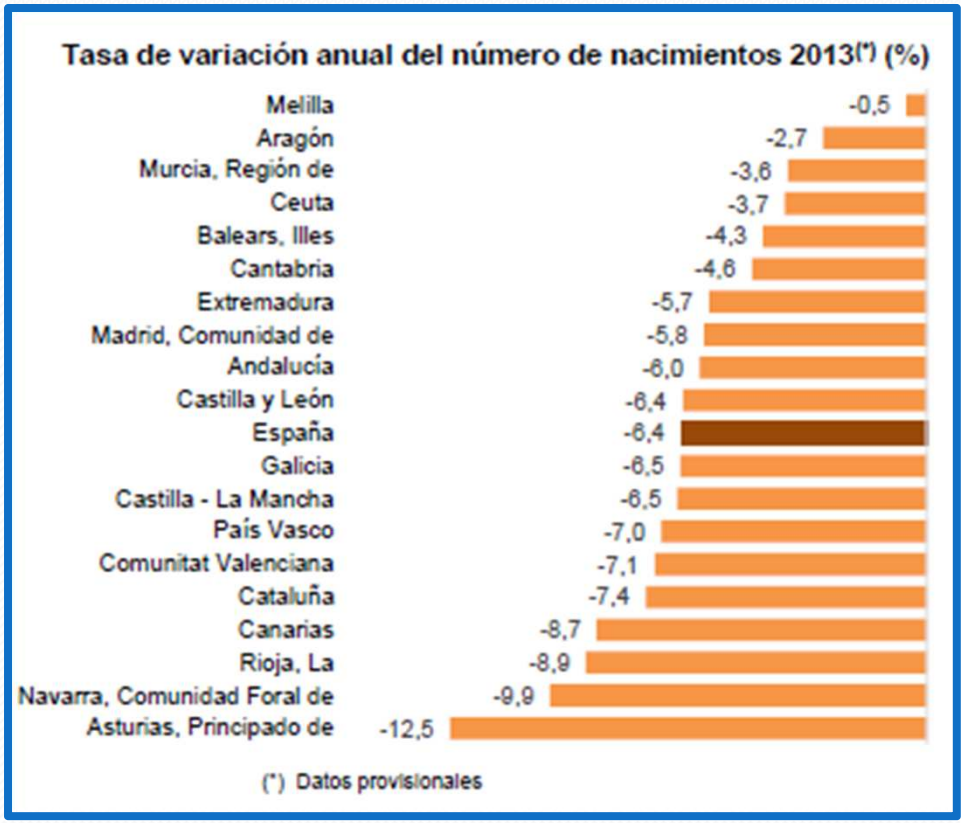
Nacimientos por comunidades autónomas (2000-2013)

Comunidad Autónoma	2000	2005	2010	2012	2013(*)
España	397.632	466.371	486.575	454.648	425.390
Andalucía	80.579	91.807	92.201	86.375	81.231
Aragón	9.921	11.628	12.940	11.980	11.655
Asturias, Principado de	6.731	7.482	7.763	7.622	6.669
Balears, Illes	9.502	10.925	11.967	11.002	10.530
Canarias	18.981	20.127	18.305	17.201	15.713
Cantabria	4.341	5.267	5.575	5.064	4.832
Castilla y León	17.874	19.425	20.486	19.046	17.828
Castilla - La Mancha	16.723	19.007	21.998	20.382	19.049
Cataluña	63.807	79.766	84.368	77.438	71.730
Comunitat Valenciana	40.775	50.628	51.684	47.574	44.181
Extremadura	10.133	9.993	10.128	9.423	8.886
Galicia	19.418	21.097	22.047	21.089	19.726
Madrid, Comunidad de	56.623	69.367	73.878	69.374	65.326
Murcia, Región de	14.195	17.330	18.039	16.682	16.075
Navarra, Comunidad Foral de	5.262	6.149	6.778	6.731	6.066
País Vasco	17.316	19.698	21.170	20.533	19.102
Rioja, La	2.346	3.038	3.374	3.188	2.903
Ceuta	996	1.065	1.192	1.128	1.086
Melilla	1.103	1.012	1.359	1.516	1.508
Residentes en el extranjero	1.006	1.560	1.323	1.300	1.294

(*) Datos provisionales.

Nº de nacimientos (INE)





Natalidad

Durante 2013 nacieron en España 425.390 niños, un 6,4% menos que en el año anterior. El número de nacimientos registra así su quinto año consecutivo de descensos.

Desde 2008, cuando nacieron 519.779 niños (el máximo en 30 años), el número de nacimientos se ha reducido un 18,1%.

Centralización

- ✓ Ahorro de costes: Amplia variabilidad en los costes de los diferentes programas, dependiendo del Nº de RN, de la utilización de equipos MS/MS (y todo lo que ello conlleva) y otros aspectos organizativos.
- ✓ Aumento de homogeneidad
- ✓ Posiblemente aumento de calidad

Es la opción que han tomado algunas CCAA: Navarra y Cantabria enviarán sus muestras al laboratorio del País Vasco

CRITERIOS DE CALIDAD

TOMA MUESTRA

- **OBJETIVO: Garantizar una toma única entre las 24-72 horas de vida**
  - **Óptimo: ≥ 99%**
  - **Aceptable: ≥ 95%**
- **Recomendación: Toma de la muestra antes del alta hospitalaria**

Situación real

14 Centros con extracción única: 78% de los recién nacidos (entre el 2º y el 3º día de vida)
4 Centros con extracción doble: 22% de los recién nacidos
1ª muestra: a partir de las 48 horas vida: HC, ECF, FQ
2ª muestra: entre el 4º y el 5ª día de vida: PKU…

	Extracción única (días)	Extracción doble (días)	
		1ª muestra	2ª Muestra
P50	3	2,5	5,9
P95	5,6	3,3	6,7
P99	5,8	3,4	6,8

Fuente: AECNE

TIEMPO DE TRANSPORTE

- **OBJETIVO: Garantizar correcta recepción en tiempo adecuado. Evitar extravío de muestras**
  - **Óptimo: ≥ 95% antes de 3 días desde la extracción y 99% antes de 4 días**
  - **Aceptable: ≥ 95% antes de 4 días desde la extracción**

Situación real

	Extracción única (días)	Extracción doble (días)	
		1ª muestra	2ª Muestra
P50	4	2,7	4,7
P95	5,9	4,3	6,7
P99	6	4,5	6,8

Fuente: AECNE

TIEMPO DE RESULTADO

- **OBJETIVO: Garantizar el tiempo óptimo para la obtención del resultado desde la recepción de la muestra en el laboratorios**
  - **Óptimo: ≥ 99% antes de 3 días desde la recepción**
  - **Aceptable: ≥ 95% antes de 3 días desde la recepción**

Situación real

	Extracción única (días)						Extracción doble			
							1ª muestra			2ª muestra
	HC	PKU	FQ	CFTR	MS/MS	ECF	HC	FQ	ECF	PKU
P95	1,8	3	3	5,6	3	1,4	2,3	3,5	3,3	3
P95	4,9	12,2	5,2	58,6	16	2,8	2,9	3,5	3,5	4,3
P99	6,7	21,6	6,7	66,1	22,4	3	3	3,5	3,5	4,4

Fuente: AECNE

EDAD A LA DETECCIÓN

- **Sobre 1ª Muestra**
  - **Óptimo: ≥ 99% antes de 10 días de vida**
  - **Aceptable: ≥ 95% antes de 10 días de vida**
- **Sobre 2ª Muestra cuando la primera es sospechosa**
  - **Óptimo: ≥ 99% antes de 20 días de vida (30 para FQ)**
  - **Aceptable: ≥ 95% antes de 10 días de vida (30 para FQ)**

Situación real - primera muestra

	Extracción única (días)					Extracción doble			
						1ª muestra			2ª muestra
	HC	PKU	FQ	MS/MS	ECF	HC	FQ	ECF	PKU
P50	9	10,1	13,1	9	8	7,7	10,4	9,6	13,5
P95	15,6	21,3	45,9	21,7	9,9	9,1	22,9	9,9	14,9
P99	16	29,1	69,8	29,1	10,1	9,3	24	9,9	15

Fuente: AECNE

Momento óptimo para iniciar el tratamiento

ENFERMEDAD	INICIO DEL TRATAMIENTO	
	ÓPTIMO	ACEPTABLE
HC, PKU, MCADD, LCHADD, AGA1	100% a los 15 días de vida. A los 21 cuando se solicita una nueva muestra por 1ª dudosa	100% a los 17 días de vida. A los 24 cuando se solicita una nueva muestra por 1ª dudosa
FQ	100% a los 35 días para niños con dos mutaciones o test Cl en sudor positivo	95% a los 35 días para niños con dos mutaciones o test Cl en sudor positivo
ACF	100% en el primer mes de vida	95% en el primer mes de vida

Fuente: Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad

Situación real

Desconocemos la edad de inicio del tratamiento aunque puede asemejarse mucho al tiempo de detección. No se cumple este criterio al menos para PKU, FQ o las enfermedades detectadas mediante MS/MS

CAMBIOS NECESARIOS

- Para cumplir con los criterios de calidad: Edad al inicio del tratamiento
  - Algunas CCAA deberán remodelar sus programas para utilizar una muestra única
  - Mejorar la edad en la toma de la muestra. Posiblemente solo se podrá garantizar el tiempo adecuado si se establece la toma de la muestra en la maternidad y antes del alta hospitalaria (se deberá valorar)
  - Mejorar los tiempos y la adecuación del transporte (degradación de muestras con la temperatura/humedad): Mensajería (coste)
  - Mejorar los tiempos de respuesta del laboratorio

CAMBIOS NECESARIOS

- Posiblemente las CCAA (al menos algunas) deberán mejorar sus **sistemas de información** para evaluar el cumplimiento de otros requisitos de calidad y establecer las medidas adecuadas para cumplirlos si es necesario:
  - Incorporar datos sobre remisión a la unidad clínica de confirmación, diagnóstico y tratamiento (100% en el mismo día)
  - Datos sobre inicio del tratamiento
  - Datos sobre el diagnóstico definitivo de los niños (99-100%)
  - Situación clínica en el momento del inicio del tratamiento
  - Seguimiento de los casos confirmados (99-100% están a seguimiento al cabo de 1 año)

Otras implicaciones sanitarias

- Necesidad de establecer Centros de Referencia: CSUR para diagnóstico y tratamiento de los casos detectados.

Vall d'Hebron abre la primera unidad de Fibrosis Quística en España

El Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona ha presentado la primera Unidad de Fibrosis Quística en España y de las primeras de Europa que ha recubierto de cobre paredes y puertas para prevenir infecciones cruzadas, al ser el único material capaz de eliminar las bacterias en más de un 99 por ciento

BARCELONA/EFE | MIÉRCOLES 24.04.2013 ENVIAR | SIN COMENTARIOS

Una enferma entra en una sala de la nueva Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Vall d´Hebron/EFE/Susanna Saéz

En la unidad trabaja un equipo multidisciplinar de especialistas de adultos y niños en neumología, gastroenterología, nutrición, rehabilitación respiratoria, radiología, microbiología, endocrinología, farmacia, psiquiatría, microbiología, genética, cirugía pediátrica, infectología y enfermería.

- Unidades de consejo Genético

Implicaciones éticas

Enfermedades con muy baja prevalencia, por lo que el VPP es también muy bajo

La mayoría de los R.N. nacidos no se benefician del cribado, solo padecen sus efectos adversos

Debe existir una firme evidencia sobre los beneficios para los verdaderos positivos

Rechazo del imperativo tecnológico. Las enfermedades deben cumplir los requisitos establecidos

Decisiones basadas en la evidencia científica, consideraciones éticas y en el coste-efectividad (enfermedad a enfermedad)

La calidad del programa es esencial

Fase de cribado: certificación de los laboratorios

Fase de diagnóstico: esencial establecer la definición de caso

Fase de tratamiento: Protocolos

Fase de seguimiento: evaluar resultados a corto y largo plazo

Un ejemplo

Cribado de MSUD: EEUU

3.364.612 R.N. Prevalencia 1:180.000

1.249 casos positivos

1.231 FP

18VP

VPP 1,4%
S: aprox 100%
E: 99,96%

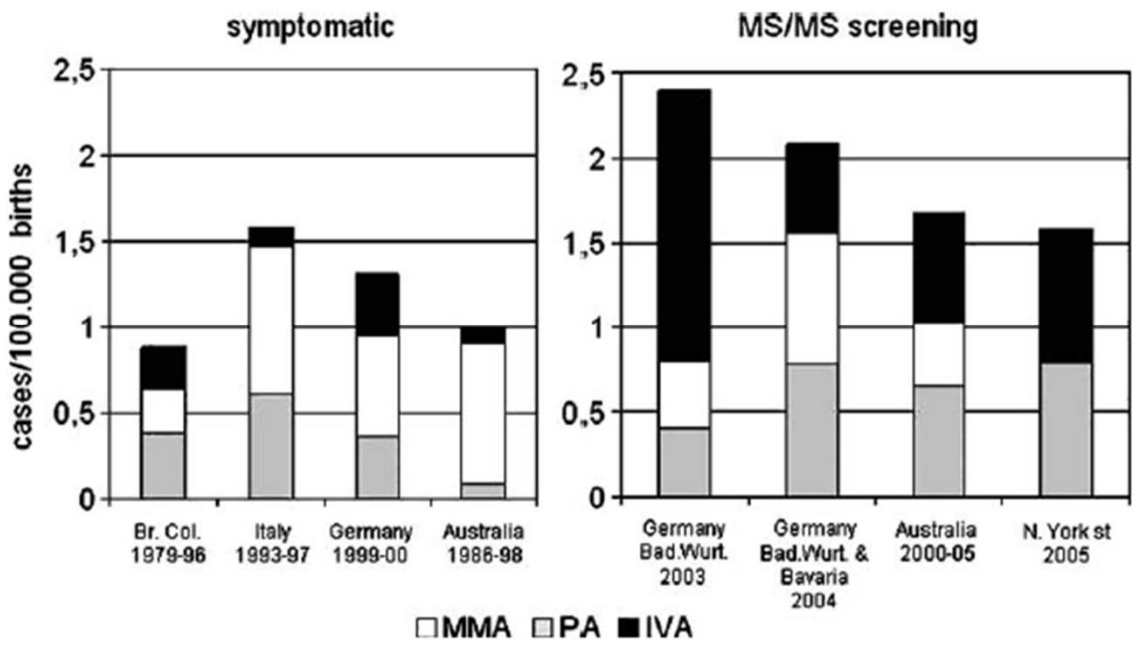
68 FP por cada caso detectado
Balance beneficio/daño?

The changing moral focus of newborn screening: an Ethical analysis by the president´s council of bioethics 2008.
Tomado de Teresa Pampols

Otro ejemplo: IVA

En los países en los que se realiza cribado, la incidencia ha aumentado notablemente, a expensas de que el cribado detecta casos muy leves o asintomáticos: Sobrediagnóstico y sobretratamiento

Fig. 5 Incidence (number of cases per 100 000 births) of 'classical' organic acidurias in symptomatic and neonatal mass screening populations. Different bars correspond to references (Applegarth et al 2000; Dionisi-Vici et al 2002; Hoffmann et al 2004; Klose et al 2002; Rhead this study; Schulze et al 2003; Wilcken et al 2003, this study)



J Inherit Metab Dis (2006) 29:383–389

IMPERATIVO TECNOLÓGICO

Utilización del equipo de MS/MS: capacidad para cribar simultáneamente más de 40 errores innatos del metabolismo.

Puede ser utilizado como

- Perfiles completos de aminoácidos, de ácidos grasos y de ácidos orgánicos independientemente de que las enfermedades que se detecten cumplan o no cumplan con los criterios establecidos.
- De forma selectiva: solo parámetros para aquellas condiciones que cumplen con los requisitos establecidos. Se deberían publicar los protocolos de cribado y revisarlos periódicamente

Criterios

- **Criterios clásicos de Wilson-Junger**
  - El criterio más importante: Posibilidad de tratamiento adecuado cuando se detecta un caso: mejor pronóstico con la detección precoz: **beneficio directo para el niño**
    - Esto supone conocer bien la historia natural de la enfermedad (No buena relación entre fenotipo bioquímico y enfermedad, tampoco entre fenotipo y genotipo)
    - Diagnóstico claro y preciso
    - Disponibilidad de un tratamiento efectivo
- **NRC (National Research Council) USA**
  - El cribado es apropiado cuando hay evidencia de que se pueden obtener sustanciales **beneficios públicos**
    - Para el niño: manejo y soporte aún cuando no haya tratamiento directo: odisea diagnóstica
    - Para la familia: informar sobre decisiones reproductivas posteriores
    - Para la sociedad: proporcionar conocimiento sobre la verdadera incidencia o las diferentes expresiones de la enfermedad

Cribar si es posible, a no ser que haya una importante razón para no hacerlo

Participación libre, voluntaria e informada

Dos paradigmas

- Cribado Obligatorio: "Mandatory" (USA)
  - Sin consentimiento verbal ni escrito. Prima el beneficio del R.N. sobre la autonomía de los padres:
  - Debería ser:
    - Solo para aquellos cribados con evidencia de tratamiento efectivo
    - Los casos de enfermedad no tratable o en los que el beneficio del tratamiento es incierto, debe ofrecerse el cribado bajo el paradigma de la investigación
- Participación libre, voluntaria e informada: conflicto entre el principio de beneficencia del R.N. y el de autonomía de los padres: Es la elección de los países de nuestro entorno

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El cribado neonatal es un **cribado genético**

Ley 14/2007 de Investigación biomédica: El concepto de cribado genético no se refiere a la tecnología empleada, sino al hecho de que la condición objeto del cribado sea genética.

- Para respetar el principio de la participación libre y voluntaria de los padres es un deber de los responsables del programa, obtener el consentimiento informado antes de realizar la actuación
- El consentimiento informado se obtendrá de forma expresa y específica y normalmente por escrito: El Comité de Ética establecerá en qué situaciones se podrá obtener de forma verbal

✓ **Tiene sentido trata de forma diferente el cribado de las enfermedades que utilizan tecnología ADN de las que no?**
NO EXCEPCIONALIDAD GENÉTICA

Hallazgos no buscados

- Hallazgos (sobre todo al utilizar MS/MS en modo perfil completo) sobre alteraciones no incluidas en el panel del programa
  - Expertos del ACMG (American college of medical Genetics): Si la alteración puede tener significado clínico, se debe comunicar a los padres y a los profesionales sanitarios encargados del niño
  - Programa de screening Alemán: La información sobre condiciones no incluidas en el panel de cribado, no solo no se debe comunicar sino que debe ser destruida
  - (Rodney J. Pollitt. International perspectives on newborn screening. 2006): Los resultados obtenidos accidentalmente en el cribado deben ser ignorados y no deben comunicarse. Todas las muestras de sangre deben ser destruidas a los tres meses.

Necesitamos tener un criterio unificado y claro

- Condición de portador, cuando se utiliza análisis ADN

Condición de portador

CFTR (FQ)

- 1/30 individuos presentan un alelo mutado (heterocigosis) sin consecuencias para su salud
- La detección del estado de portador no tiene consecuencias para la salud del R.N.
- Beneficios para los padres? Su riesgo de tener otro hijo con FQ es ¼. Al menos uno de los dos progenitores es portador.
  - Riesgo de tener un hijo con FQ es de 1/120 (0,8%).
    99,2% probabilidad de tener un hijo sin riesgo de desarrollar FQ
  - Población general: Riesgo 0,02%.
    99,98% probabilidad de tener un hijo sin riesgo de desarrollar FQ
  - Riesgo relativo: 40 veces mayor tras un hijo portador
  - Diferencia en riesgo absoluto: 99,2% frente a 99,98%

Tomado de Teresa Pampols

Debemos dar esta información a las familias?

- **Beneficios potenciales de revelar la información**
  - ✓ Decisiones reproductivas: padres y los niños, futuros adultos
- **Daños potenciales**
  - ✓ Ansiedad por obtener un resultado anómalo o por no comprender la información
  - ✓ Discriminación o estigmatización de los portadores
  - ✓ Preocupación por el niño, sobremedicalización
  - ✓ Síndrome del niño vulnerable
  - ✓ Revelación de no paternidad

Ocultar la información supone:

- ✓ Posición paternalista: incapacidad de manejar la información reproductiva importante para ellos mismos y para el niño en el futuro
- ✓ Viola su derecho a la autonomía para conocerse

Informar a los padres sobre la posibilidad de descubrir incidentalmente el estado heterocigoto en el niño y sobre lo que esto significa e invitarlos a decidir si quieren o no conocer este resultado. ¿Es una opción razonable?

Tomado de Teresa Pampols

¿Debemos obtener esta información?

CONSENSO

No emprender pruebas genéticas en menores si no es en su interés directo.

- El menor tiene derecho a no saber
- ¿Se revela la información? ¿En la edad adulta?
- ¿Respetamos el principio de autonomía?: Consentimiento libre e informado de los padres.
- ¿A quién pertenece la información genética?
  - a los recién nacidos?
  - A los padres?
  - A la sociedad?
- ¿Actuamos según el principio de beneficencia para los R.N.?

Tomado de Teresa Pampols