

## COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 22 de septiembre de 2020

Aceptado: 11 de noviembre de 2020

Publicado: 23 de febrero de 2021

## INICIO, EVOLUCIÓN Y SITUACIÓN ACTUAL DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL EN ESPAÑA

José Luis Marín Soria (1)<sup>(\*)</sup>, José Manuel González de Aledo Castillo (1)<sup>(\*)</sup>, Ana Argudo Ramírez (1)<sup>(\*)</sup>, Rosa M<sup>a</sup> López Galera (1)<sup>(\*)</sup>, Sonia Pajares García (1)<sup>(\*)</sup>, Antonia Ribes Rubió (1), Judith García Villoria (1)<sup>(\*)</sup>, Raquel Yahyaoui Macías (2)<sup>(\*)</sup>, Ana Isabel Álvarez Ríos (3)<sup>(\*)</sup>, Enrique Melguizo Madrid (3), Yolanda González Irazabal (4)<sup>(\*)</sup>, Guillermo Hernández de Abajo (4), Belén Prieto García (5)<sup>(\*)</sup>, Leire Cardo González (5), Eduardo Martínez Morillo (5), Juan Robles Bauza (6)<sup>(\*)</sup>, Josep Miquel Bauçà Rosselló (6)<sup>(\*)</sup>, Gerardo Pérez Esteban (6)<sup>(\*)</sup>, Felicitas Díaz-Flores Estevez (7), Eva Pérez Mangas (8)<sup>(\*)</sup>, Verónica Cañadas Garzó (9), Ana Cristina Muñoz Boyero (9)<sup>(\*)</sup>, Pedro A. Redondo Cardaña (9), M<sup>a</sup> Josefa Bueno Llarena (10)<sup>(\*)</sup>, Javier Sánchez Alarcón (10), Daisy Castañeras Ramos (11)<sup>(\*)</sup>, José Ángel Cocho de Juan (11)<sup>(\*)</sup>, Cristóbal Colón Mejeras (11)<sup>(\*)</sup>, Paula Blanco Soto (12), Ana Cambra Conejero (12), Miguel L. Fernández Ruano (12), Alicia Ortiz Temprado (12), José M<sup>a</sup> Egea Mellado (13)<sup>(\*)</sup>, Inmaculada González Gallego (13)<sup>(\*)</sup>, M<sup>a</sup> Jesús Juan Fita (13), Mercedes Espada Saenz-Torre (14), Dolores Rausell Felix (15)<sup>(\*)</sup>, Jose Vicente Marcos Tomás (15), Sandra Ruiz Aja (15), Carmen Delgado Pecellín (3)<sup>(\*\*)</sup> y M<sup>a</sup> Dolores Bóveda Fontán (11)<sup>(\*\*)</sup>

- (1) Laboratorio Cribado Neonatal. Sección Errores Congénitos del Metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética molecular. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.
- (2) Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Regional Universitario de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA. Málaga. España.
- (3) Unidad de Metabolopatías del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.
- (4) Sección de Metabolopatías. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miquel Servet. Zaragoza. España.
- (5) Área de cribado prenatal de cromosomopatías y Cribado neonatal de Metabolopatías del Principado de Asturias. Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.
- (6) Laboratorio de Cribado Neonatal y Errores Congénitos del Metabolismo. Servicio Análisis Clínicos. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. España.
- (7) Centro de Cribado de las Metabolopatías Congénitas del Recién Nacido de Canarias. Universidad de La Laguna. Tenerife. España.
- (8) Laboratorio de Cribado Neonatal. Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla la Mancha. Talavera de la Reina. Toledo. España.
- (9) Laboratorio de Cribado Neonatal del Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León. Servicio de Promoción de la Salud y Salud Laboral. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Valladolid. España.
- (10) Centro Regional de Cribado Neonatal. Hospital Perpetuo Socorro. Badajoz. España.
- (11) Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Clínic Universitario. Santiago de Compostela. España.
- (12) Laboratorio de Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.
- (13) Unidad de Metabolopatías. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.
- (14) Laboratorio Cribado Neonatal. Área Química Clínica-Metabolopatías. Laboratorio de Salud Pública de Bizkaia. Derio (Bilbao). España.
- (15) Laboratorio de Metabolopatías y Cribado Neonatal. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

(\*) Grupo de Trabajo de Cribado Neonatal de la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM).  
(\*\*) Coordinadoras del Grupo.

## RESUMEN

Los Programas de Cribado Neonatal (PCN) nacieron en España en Granada en el año 1968. Posteriormente, y hasta los años 80, se fueron desarrollando en torno al llamado "Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad" con una cobertura cercana al 30% de los recién nacidos españoles. A partir de 1982, con el inicio de la gestión de la sanidad a las comunidades autónomas (CCAA), los PCN se expandieron y se comenzaron a sentar las bases para que éstos se convirtieran en una actividad organizada y multidisciplinaria, integrados y coordinados desde el Sistema de Salud. A pesar de dicha expansión no es hasta el inicio de la década de los 90 cuando se consigue una cobertura próxima al 100% de los RN en España.

Los PCN fueron creciendo de forma muy asimétrica en las diferentes CCAA y en los años 2005 y 2006 las Sociedades Científicas SEQC (Sociedad Española de Química Clínica) y AECNE (Asociación Española de Cribado Neonatal), con la coordinación del Área de Promoción de la Salud de la Dirección General de Salud Pública, recopilaron la información y elaboraron un informe, sobre los PCN en España para el Consejo Interterritorial del sistema Nacional de Salud (CISNS). En julio de 2013 este Consejo aprobó las siete enfermedades que debían formar parte del panel de detección de los PCN territoriales, primer paso hacia la armonización de estos programas. Actualmente, los PCN incluyen entre 8 y 29 enfermedades por lo que es necesario seguir trabajando para conseguir una mayor uniformidad.

**Palabras clave:** Cribado neonatal en España, Panel detección, Prevalencia, Programa de Cribado Neonatal, Comunidades autónomas, Discapacidad intelectual, Salud Pública.

## ABSTRACT

## Beginnings, evolution and current situation of the Newborn Screening Programs in Spain

Newborn Screening Programs (NSP) in Spain were born in the city of Granada in 1968. Till the 1980s, they were developed around the so-called "National Plan for Preventing Subnormality", covering up to 30% of the Spanish newborns. From 1982, when the health system management was transferred to the different autonomous regions, the NSP began to expand, and the bases to transform them into an organized and multidisciplinary activity, integrated and coordinated from the National Health System were settled. Despite this expansion, it is not until the 1990s when their coverage reaches almost 100% newborns in Spain.

NSP grew up asymmetrically across the different autonomous regions. In 2005 and 2006 the scientific societies SEQC (Spanish Society of Clinical Chemistry) and AECNE (Spanish Society of Newborn Screening), coordinated by the Health Promotion Area of the General Directorate of Public Health, gathered together the necessary information to elaborate a report on the NSP in Spain addressed to the Interterritorial Council of the National Health System. In July 2013, that Council approved the seven diseases that should be part of each region newborn screening panel, being the first step towards the NSP harmonization in Spain. Currently, the NSP include between 8 and 29 diseases in their panels, thus more still more efforts are needed in order to achieve a higher uniformity.

**Key words:** Newborn screening in Spain, Detection panel, Prevalence, Newborn Screening Program, Autonomous communities, Intellectual disability, Public Health.

Cita sugerida: JL Marín Soria JL, González de Aledo Castillo JM, Argudo Ramírez A, López Galera RM, Pajares García S, Ribes Rubió A, García Villoria J, Yahyaoui Macías R, Álvarez Ríos AI, Melguizo Madrid E, González Irazabal Y, Hernández de Abajo G, Prieto García B, Cardo González L, Martínez Morillo E, Robles Bauza J, Bauçà Rosselló JM, Pérez Esteban G, Díaz-Flores Estevez F, Pérez Mangas E, Cañadas Garzó V, Muñoz Boyero A, Redondo Cardaña PA, Bueno Llarena MJ, Sánchez Alarcón J, Castañeras Ramos D, Cocho de Juan JA, Colón Mejeras C, Blanco Soto P, Cambra Conejero A, Fernández Ruano ML, Ortiz Temprado A, Egea Mellado JM, González Gallego I, Juan Fita MJ, Espada Saenz-Torre M, Rausell Felix D, Marcos Tomás JV, Ruiz Aja S, Delgado Pecellín C, Bóveda Fontán MD. Inicio, evolución y situación actual de los Programas de Cribado Neonatal en España. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 23 de febrero e202102041.

Correspondencia:

Jose Luis Marín Soria  
Programa de Cribado Neonatal de Cataluña  
c/ Mejía Lequerica, s/n  
Edificio Helios III  
08028 Barcelona, España  
jlmartin@clinic.cat

## LOS PRIMEROS AÑOS

Los Programas de Cribado Neonatal (PCN) nacen en España por iniciativa del profesor Federico Mayor Zaragoza en la ciudad de Granada en el año 1968. El Prof. Zaragoza realizó una estancia en Oxford con el Prof. Hans Krebs y allí coincidió con el Dr. Louis I. Woolf, quien le hizo partícipe del *Programa de Tría Urinaria de Metabolopatías* que había iniciado en 1965 y que incluía la detección de fenilcetonuria (PKU), tirosiluria, histidinemia, galactosemia, glucosuria, cistinuria/homocistinuria y proteinuria en muestras de orina recogidas sobre papel cromatográfico. A su regreso propuso a la Dirección General de Sanidad un *Plan para la investigación y control de las alteraciones congénitas metabólicas y cromosómicas*, cuyo primer laboratorio de análisis, integrado en la Jefatura Provincial de Sanidad de Granada y dirigido por la Dra. Magdalena Ugarte Pérez, comenzó a funcionar en septiembre de aquel mismo año<sup>(1,2,3)</sup>.

En 1969, y sin conexión directa con el primero, se inicia el PCN en Barcelona. El impulsor del mismo fue el Dr. Juan Sabater Tobella tras realizar una estancia de varios meses en el Centro de Metabolopatías del *Children's Hospital* de Boston, donde conoció a las Dras. Mary Efron, Vivian Shih y al Prof. Charles Scriver, responsables del programa de detección precoz del estado de Quebec. Con estas experiencias, el Dr. Sabater presentó un proyecto para la creación de un PCN a la Diputación de Barcelona y a la Fundación Juan March logrando el apoyo institucional y económico para arrancar el Programa de Cribado neonatal para la detección precoz de la fenilcetonuria<sup>(1,3)</sup>.

Tras ese inicio se sucederían la puesta en marcha de otros Programas territoriales, gestionados por las antiguas Delegaciones Provinciales de Sanidad y liderados por otros muchos profesionales del laboratorio y la pediatría en toda España<sup>(4,5)</sup> (tabla 1 y figura 1). Estos Programas

se fueron desarrollando en torno al *Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad* (1978), que posteriormente pasó a denominarse *Plan de Prevención de la Minusvalía*<sup>(6)</sup>.

Durante estos primeros años de la década de los 70 del siglo pasado, la cobertura del cribado neonatal no alcanzaba al 25% de los recién nacidos (RN) españoles para las primeras enfermedades detectadas (Hiperfenilalaninemia / PKU, fundamentalmente).

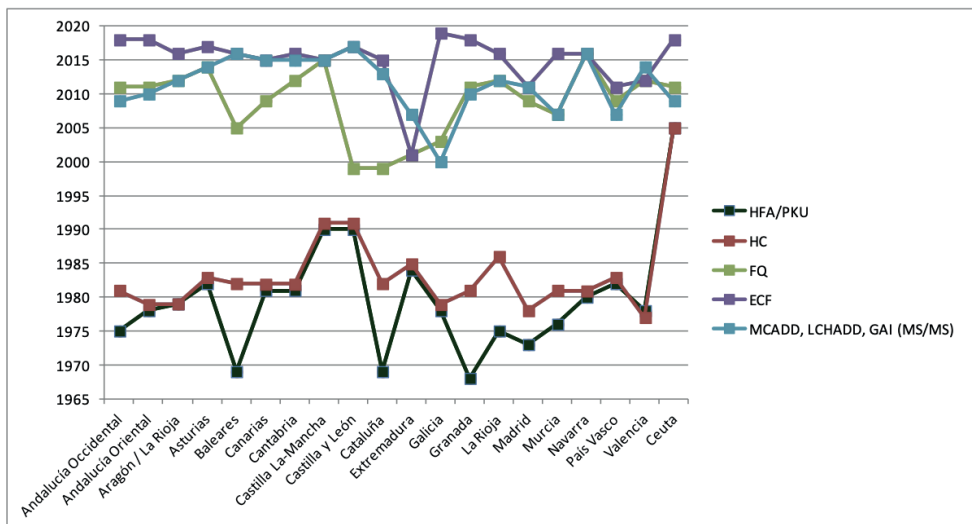
El primer PCN de hipotiroidismo congénito (HC) en el mundo se inició en 1974 en Quebec, Canadá. En España su inicio está ligado, fundamentalmente, al trabajo desarrollado en este ámbito por la Dra. Gabriela Morreale<sup>(7)</sup> y que en 1976, junto a las Dras. María Jesús Obregón y Ana Aranda, solicitaron y obtuvieron una beca de la Fundación Juan March para iniciar en Madrid un programa piloto para la detección precoz del HC en neonatos midiendo la hormona TSH en sangre en papel por un método adaptado de radioinmunoanálisis (RIA)<sup>(8,9,10)</sup>. Paralelamente, en 1975, el grupo del Dr. Salvador Perán envió a Concepción Rodríguez de Vera, doctoranda del Departamento de Fisiología y Bioquímica de la Facultad de Medicina de Málaga, a realizar una estancia con la Dra. Ruth Illig en Zurich, con el objetivo de que trabajara en la adaptación de una técnica de RIA para la medición de TSH en sangre en papel<sup>(11)</sup>. Quizás podríamos datar en el año 1978, tanto en Madrid como en Málaga, con la incorporación de la Dra. M<sup>a</sup> José Garriga, el inicio y desarrollo continuado, de este cribado en España<sup>(7,12)</sup>.

En 1982 ya eran 12 los centros donde se realizaba el diagnóstico precoz de la PKU y del HC, aunque el territorio que abarcaba cada centro de cribado no se correspondía con el delimitado por cada una de las actuales comunidades autónomas (CCAA)<sup>(6)</sup>. Diez años más tarde, en 1992, ya había centros de cribado neonatal en

**Tabla 1**  
**Inicio de los Programas de Cribado Neonatal en España**  
**y los profesionales que los pusieron en marcha.**

- 1968 Granada: Federico Mayor Zaragoza y Magdalena Ugarte Pérez.
- 1969 Barcelona: Juan Sabater Tobella y Antonio Maya Victoria.
- 1973 Madrid: Federico Mayor Zaragoza, Magdalena Ugarte Pérez y M<sup>a</sup> José García Muñoz.
- 1975 Murcia: J.A. Lozano Teruel y Asunción Fernández Sánchez.
- 1975 Andalucía (Sevilla): Manuel Pérez Pérez y Concepción Marchante.
- 1978 Santiago de Compostela: J. Peña Guitián, Jose M<sup>a</sup> Fraga Bermúdez y J.R. Alonso Fernández.
- 1978 Valencia: Antonio Jordá Valls, María Luisa Cabello y Ana María García.
- 1978 Málaga: M<sup>a</sup>. José Garriga, Salvador Perán y Fermín Gil.
- 1979 Aragón (Zaragoza): Manuel Tampirillas, M<sup>a</sup> Gertrudis Juste Rullo.
- 1979 La Rioja: Información no disponible.
- 1980 Navarra: Carlos Rodríguez Ortigosa y Pedro de Pablo.
- 1981 Canarias: Eduardo Domenech, Flora Barroso.
- 1981 Cantabria: José Miguel Ortiz Melón, Manuel González Carreró y Ana Eguiraun.
- 1982 Baleares: Joaquín Bellón, Antonia Barceló Benasar y Magdalena Vila Vidal.
- 1982 País Vasco: Pablo Sanjurjo, Iñaki Eguileor, Itziar Marzana.
- 1982 Asturias: Isabel González Flores y Carmen Fernández Iglesia.
- 1984 Extremadura: Jesús Remón y Javier Sánchez.
- 1989 Castilla La Mancha: M<sup>a</sup> Luisa Barroso.
- 1990 Castilla y León: Alfredo Blanco, Juan Tellería, Isabel Fernández.

**Figura 1**  
**Año de inicio del cribado de las distintas enfermedades**  
**en los Programas de Cribado Neonatal en España.**



todas las CCAA y la cobertura se aproximaba mucho al 100% de los RN en España<sup>(13)</sup>. Al mismo tiempo que se expandían los centros, si bien los Programas se desarrollaron de forma asimétrica ya se habían establecido algunos objetivos importantes: la cobertura debía ser para el 100% de los RN; se debía asegurar el tratamiento precoz de todos los casos positivos y el seguimiento de los mismos<sup>(14)</sup>.

Con el inicio de la gestión de la sanidad a las diferentes CCAA a partir de 1982, todo cambió y se comenzaron a sentar las bases para que los programas poblacionales de cribado neonatal se convirtieran en una actividad organizada y multidisciplinar, integrados y coordinados desde el Sistema de Salud<sup>(15,16)</sup>. Mientras eso sucedía los profesionales de los laboratorios de cribado neonatal, organizados en la Comisión de Errores Metabólicos de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), establecieron interlocución y colaboración con el Real Patronato sobre Discapacidad<sup>(14,17)</sup> para armonizar criterios y mejorar la gestión de los programas. A partir de aquí se consolidó la participación en programas externos de calidad, se compartió información sobre las actividades de los distintos programas y sobre los recursos con que se contaban, sobre la toma del espécimen (sangre capilar del talón y/u orina recogidas sobre papel absorbente y dejadas secar antes del envío al laboratorio), transporte del mismo y comunicación de los resultados a las familias<sup>(18)</sup>, entre otros. Sin embargo, las diferencias respecto al número de enfermedades a detectar fue aumentando entre CCAA, siendo máxima a partir de los años 2000 con la incorporación de la espectrometría de masas al ámbito de la detección en el cribado poblacional neonatal<sup>(19)</sup>.

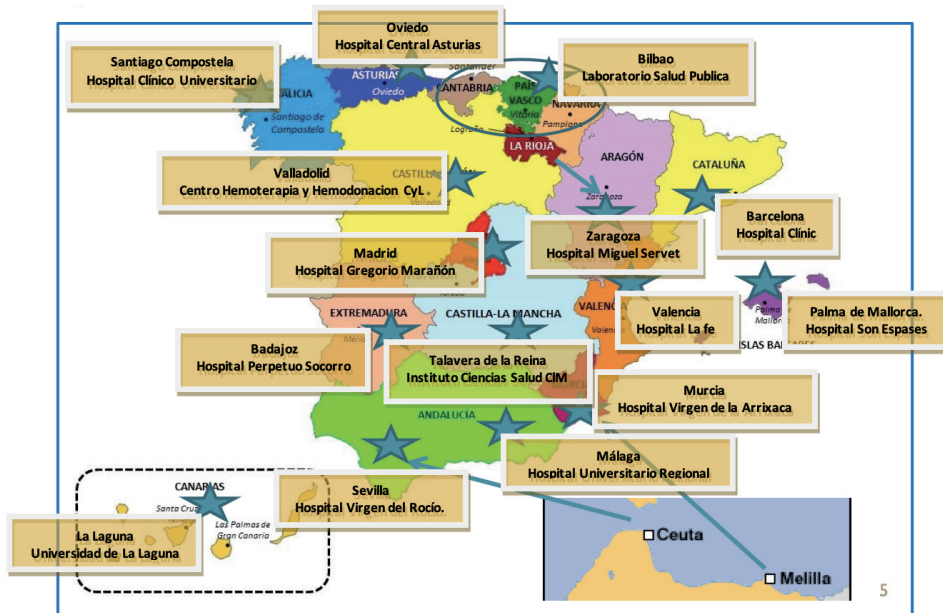
La organización territorial española, desde 1982, quedó formada por 17 CCAA y dos ciudades autónomas y esta organización,

mucho más compleja que en otros países de nuestro entorno, ha tenido una importancia capital en el distinto desarrollo de los diferentes PCN que existen en España. Llegaron a existir 22 laboratorios de cribado<sup>(5)</sup> que, afortunadamente, se han ido reduciendo hasta llegar a la estructura actual de 15 laboratorios de Cribado para cubrir a todos los RN en el territorio español (figura 2). Las diferentes dependencias organizativas de estos Programas dentro de cada CCAA (diferentes direcciones generales: de Salud Pública, de Planificación, de Asistencia o de convenios con Universidades) también facilitó el distinto desarrollo entre ellos, dándose la paradoja de que, en ese momento, no había dos programas que tuvieran el mismo nombre. Todas sus denominaciones tenían palabras similares pero ordenadas de formas distintas<sup>(20)</sup>.

## ACTUACIONES DE LOS PROFESIONALES, DE LAS ASOCIACIONES CIENTÍFICAS Y DE LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES

En el año 2005 la Comisión de Errores Metabólicos Congénitos de la SEQC (ahora de Medicina de Laboratorio (SEQCML) elaboró un cuestionario para recoger información sobre el estado de los distintos programas territoriales con la que preparó una propuesta de informe para el Consejo Interterritorial de Sanidad. El Informe, coordinado por el Área de Promoción de la Salud de la Dirección General de Salud Pública, fue redactado en el primer semestre del año siguiente por los responsables de los distintos programas de las CCAA en el seno de la recientemente creada Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) y tuvo como objetivos analizar la situación de los Programas de Cribado y proponer mejoras para los mismos<sup>(20)</sup>. La foto que nos ofreció este documento de la realidad de los PCN en España en ese momento fue muy valiosa y relataba con precisión las diferencias entre ellos:

**Figura 2**  
**Laboratorios de Cribado Neonatal en España en 2020.**



- Todos los programas realizaban el cribado neonatal de Hipotiroidismo Congénito (HC) e Hiperfenilalaninemias (HFA). La cobertura global para estas enfermedades en España alcanza el 99,7%.
- 4 CCAA hacían cribado de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC). Cobertura del 24,11%.
- 5 CCAA hacían cribado de Fibrosis Quística (FQ). Cobertura del 30,17%.
- 3 CCAA hacían cribado de Anemia Falciforme y otras Hemoglobinopatías. Cobertura del 21,67%.
- 4 CCAA hacían cribado neonatal de “otras aminoacidopatías”. Cobertura del 13,8% y

3 CCAA recogían muestra de orina sobre papel para estudio de AA.

- 1 CCAA hacía el cribado de Galactosemia (Gal) y Déficit de Biotinidasa.
- 1 CCAA (Galicia; 2003) utilizaba la tecnología de espectrometría de masas en tándem (MS/MS), para cribado neonatal de trastornos de aminoácidos, trastorno de ácidos orgánicos, trastornos de la oxidación de ácidos grasos. Cobertura del 4,44% de los recién nacidos en España.

Además, nueve CCAA comunicaron que, durante el año siguiente, tenían previsto ampliar el Programa con la inclusión de alguna enfermedad más, mientras que siete de ellas no habían previsto nada y aunque en el grupo de propuestas realizadas estaba la de homogenizar

los Programas, en los años siguientes las diferencias entre ellos crecería más todavía.

En el año 2010 un grupo de profesionales del ámbito del laboratorio y la pediatría, con amplia experiencia en la detección y el diagnóstico de las enfermedades incluidas en los PCN, con el auspicio de la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM), Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo (SEEIM-AEP), la SEQC y el apoyo de la Federación Española de Asociaciones de padres de niños afectados de PKU y otros trastornos metabólicos (OTM), realizaron una revisión de la evidencia científica publicada y la experiencia que había en los PCN a nivel mundial. Este grupo tenía el convencimiento de que los PCN debían estar basados en el conocimiento actualizado y por ello consideraban recomendable incluir aquellas enfermedades en las que se hubiera demostrado el beneficio de la detección precoz para el RN, su familia y la sociedad en la que vivía. Además, debían sustentarse en los principios éticos y garantizar el acceso equitativo y universal de todos los RN, la participación informada de los padres, la protección de la confidencialidad y el acceso al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de todos los niños afectados por las patologías cribadas<sup>(21)</sup>. En dicho documento defendieron la inclusión de 24 enfermedades que, tras la revisión, y en su experiencia cumplían con los requisitos de inclusión.

## ACTUACIONES DE ORGANISMOS EUROPEOS

La Comisión de las Comunidades Europeas en su Comunicación al Parlamento, al Consejo, al Comité de las Regiones y al Comité Económico y Social Europeos sobre *Las enfermedades raras: un reto para Europa*, fechada el 11 de noviembre de 2008<sup>(22)</sup>, hizo referencia al cribado neonatal del modo siguiente: “El cribado neonatal de la

*fenilcetonuria y del hipotiroidismo congénito es habitual en Europa y resulta muy eficaz para prevenir las discapacidades de los niños afectados. El desarrollo tecnológico permite hoy en día hacer numerosos análisis a bajo coste, también automatizados, de muy diversas enfermedades raras, especialmente trastornos metabólicos y afecciones genéticas en general. Se recomienda fomentar la cooperación en este campo para obtener los datos en los que puedan basarse las decisiones de los Estados miembros. La Comisión va a llevar a cabo a nivel de la UE una evaluación de las actuales estrategias de cribado poblacional (incluido el cribado neonatal) para enfermedades raras y nuevas enfermedades potenciales a fin de aportar a los Estados miembros datos (incluidos los aspectos éticos) en los que basar sus decisiones políticas. La comisión considerará prioritario conceder este apoyo”.*

## ACTUACIONES RECIENTES DEL MINISTERIO DE SANIDAD EN ESTE ÁMBITO

La *Ley de investigación biomédica (14/2007)* define a los PCN como un tipo de “cribado genético: programa de salud pública, dirigido a la identificación en individuos de determinantes genéticos, para los cuales una intervención médica precoz pudiera conducir a la eliminación o reducción de la mortalidad, morbilidad o discapacidades asociadas a tales determinantes”.

¿Son los programas de cribado neonatal cribados genéticos de investigación? ¿Deberían estar incluidos en esta ley? ¿Dificulta este hecho el objetivo de universalidad de los mismos? El Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III, en abril de 2019, realizó un informe “acerca de los requisitos éticos del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud”, informe que

le había sido solicitado por la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. En él, refiriéndose a la solicitud de consentimiento informado (CI) previsto por la ley, dice “*En cualquier caso, debe cuidarse que la toma del CI no desanime a los padres e induzca un rechazo al programa, que hasta ahora han sido anecdóticas, a fin de proteger el principio de beneficencia*”.

En el año 2012 la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad crea un Grupo de trabajo para elaborar un Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal en el que participan todas las CCAA y coordinado por la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología, con los objetivos de:

- Establecer los objetivos de calidad del Programa de Cribado Neonatal
- Definir los datos, indicadores, características, etc. para el desarrollo del Sistema de Información del Programa de cribado neonatal (SICN) y realizar propuestas para la mejora continua del programa.
- Aportar los datos e indicadores al SICN con el objetivo de realizar la evaluación anual del Programa de acuerdo con lo establecido en la *Orden SSI/2065/2014*.

Por primera vez a nivel estatal se establecen una serie de requisitos de calidad que han de cumplir los diferentes programas y unos objetivos de referencia para intentar alcanzarlos<sup>(23,24)</sup>.

Posteriormente en julio del 2013 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) aprobó las enfermedades que debían formar parte de los PCN territoriales<sup>(25)</sup>, acuerdo que fue publicado por el Boletín Oficial

del Estado, el 6 de noviembre de 2014, en la Orden que regula los programas poblacionales de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas, que forman parte de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud (CBSNS), estableciendo como obligatoria la detección precoz de: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo I (AG-I) y anemia falciforme. Y ofreció un plazo de un año a todas las CCAA para que implementarlas en sus programas territoriales. Este fue el primer paso hacia la armonización de los PCN en España, un paso corto para una mayoría de los profesionales sanitarios relacionados con el cribado neonatal y las enfermedades metabólicas hereditarias y también para las asociaciones de pacientes, pero que consolidaba un “suelo” equitativo para todos los RN en nuestro país. La propuesta del Ministerio fue que las CCAA, en el ámbito de sus competencias (*Real decreto 16/2012*) podían desarrollar una cartera complementaria con los mismos requisitos y criterios en cuanto a la evidencia científica, eficacia clínica y coste-efectividad que las enfermedades que formaban parte de la CBSNS y contar con la suficiencia financiera para el mantenimiento de la misma. También consideró aprovechar la experiencia de los programas de las CCAA que incluían la detección precoz de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD), la acidemia isovalérica (IVA) y la homocistinuria (HCY) para considerarlo como un “programa piloto” que sería evaluado dos años más tarde. Recientemente la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS ha publicado un informe sobre la “*Actualización y análisis del estudio piloto: Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, Acidemia isovalérica,*

*Homocistinuria*” que junto al análisis de coste efectividad servirá como base para la valoración de estas enfermedades en la CBSNS.

En el año 2019, en el seno de la Ponencia de Cribado Poblacional, un grupo de trabajo realizó un *Protocolo para la detección de la deficiencia de biotinidasa*, que recientemente se ha aprobado para su incorporación a la CBSNS. Si se cumplen estas expectativas, el suelo de los PCN podría elevarse durante el próximo año hasta las 10 enfermedades y con ello aumentar la equidad para los RN de España en este ámbito.

### SITUACION ACTUAL DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO EN ESPAÑA

En las últimas décadas los distintos PCN de España cedieron los datos de RN analizados, detecciones positivas y diagnósticos confirmados a las sociedades SEQC y, de forma más organizada y estandarizada, a AECNE. Desde el 2016, tras la desaparición de AECNE, los datos han sido enviados desde las Agencias de Salud Pública de las CCAA al Ministerio de Sanidad (MS) con el objetivo de recoger y armonizar toda esa información. Con esos datos el Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS del Ministerio de Sanidad, ha realizado en los años 2016, 2017 y 2018 sendos Informes de Evaluación de los PCN de España que han ido mejorando año tras año<sup>(26)</sup>.

La presentación de los datos que en su día fueron solicitados, recogidos, analizados y publicados por AECNE y que en la actualidad solicita, recoge, analiza y publica el Ministerio de Sanidad no nos permiten conocer las enfermedades que forman parte del *panel principal* de cada uno de los PCN, ni aquellas que forman parte del *panel secundario* (formado por las enfermedades detectadas por diagnóstico

diferencial de las primeras). Esto sucede porque en la solicitud de datos anuales no se recoge de forma explícita esta información. Además, los datos de prevalencias acumuladas se publican de forma agregada por enfermedad (el total de casos diagnosticados de cada enfermedad en España), con lo que no se puede disponer de la distribución geográfica por CCAA. Para conocer la prevalencia que presentan las enfermedades de la CBSNS en las distintas CCAA se han de revisar cada unos de los informes publicados (2016-2017 y 2018) y realizar los cálculos.

En los informes realizados por el MS y publicados con los datos de 2017 y 2018, las CCAA declaran la detección de hasta 44 enfermedades distintas, que incluyen las 7 de la CBSNS, las 3 del piloto, más las propias (cartera complementaria) de cada CCAA. La CCAA que más enfermedades declara detectar es Murcia (y Melilla) con 40, seguida de Andalucía (y Ceuta) 35, Galicia 31, Aragón 30, La Rioja 29, Cataluña 24, Castilla la Mancha 23, Madrid y Extremadura 18, País Vasco 11, Castilla y León 9 y Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Navarra y Valencia 8<sup>(26)</sup>.

### PANELES ACTUALES DE DETECCION EN LOS PCN DE ESPAÑA

Con el objetivo de conocer cuáles son las enfermedades que se buscan proactivamente, se encuentren o no casos de RN afectados por ellas, y que por tanto forman el panel primario de los distintos PCN de España, el grupo de trabajo de Cribado Neonatal de AECOM, realizó una encuesta durante el año 2019. Se envió el mismo formulario, en formato Excel, a profesionales de todos los PCN de España en el que, para cada enfermedad cribada, se pedía: año de inicio del cribado, periodo de recogida de los datos, nº de RN analizados en el periodo e incidencia de la enfermedad. Los datos obtenidos en la misma están representados en la



**tabla 2.** La CCAA que más enfermedades incorpora en su panel primario de detección es Galicia con 29, le siguen Murcia 28, Andalucía oriental, Andalucía occidental/Ceuta, Aragón/La Rioja, Baleares, Cataluña y Extremadura 26, Castilla la Mancha 21, Madrid 19, País Vasco 12, Cantabria y Navarra 9, Asturias, Canarias, Castilla y León y Valencia 8. Algunas pequeñas diferencias entre el número de enfermedades ofrecido por el Ministerio y los de la encuesta del grupo de AECOM se deben fundamentalmente a la diferenciación entre hiperfenilalaninemia y PKU y a la de las acidemias metilmalónicas que cursan con homocisteína elevada y las que no.

También se conocen las distintas enfermedades que, por diagnóstico diferencial con las primeras, se han detectado y diagnosticado en los diferentes PCN de España. El conocimiento de estas entidades tiene un claro interés científico, ampliando su conocimiento, y asistencial, mejorando su tratamiento. En la **tabla 3** se pueden observar las enfermedades y el número de casos diagnosticados en aquellas CCAA que los proporcionaron.

### DISTRIBUCION GEOGRÁFICA Y PREVALENCIA DE LAS ENFERMEDADES DIAGNOSTICADAS EN LOS PCN DE LAS CCAA ESPAÑOLAS

Como se comentó anteriormente la presentación de datos agrupados que hasta ahora hemos conocido con la gestión de los mismos por AECNE y el MS no permite conocer cuál es la distribución de estas enfermedades en el territorio español. En este trabajo, hemos pretendido hacer un retrato, lo más exacto posible, de esa realidad desconocida hasta ahora. Los datos han sido aportados por los distintos PCN salvo en aquellas CCAA que identificamos con (\*) cuyos datos no han sido facilitados y han sido obtenidos de los

publicados en diferentes ámbitos de la Red (webs oficiales y de información periodística). En otras CCAA no hemos podido obtener los datos de diagnósticos de algunas enfermedades desde el inicio de su cribado, y esto podría introducir pequeños sesgos en los datos totales de prevalencia global a nivel estatal. En las diferentes gráficas y la tabla del **anexo I** señalamos el periodo de los datos aportados entre paréntesis y podemos observar la distribución geográfica y la prevalencia de las distintas enfermedades que forman el panel primario de las CCAA de España.

De aquellas enfermedades que disponemos de información sobre las prevalencias acumuladas publicadas por AECNE y el MS han sido representadas en las gráficas debidamente identificadas, así como el cálculo de la prevalencia global obtenida con los datos del presente trabajo.

Del estudio de estos datos podemos destacar los siguientes resultados:

- Casos de HFA/PKU: hay en todas las CCAA (de algunas no se ha podido obtener resultados de diagnósticos diferenciados). Llama la atención la gran diferencia de prevalencia que hay entre ambas en Andalucía oriental, Aragón y Canarias, donde la forma leve (HFA) duplica o triplica a la forma grave (PKU).
- HC: también observamos diferencias notables por territorios: Asturias, Baleares, Canarias, Ceuta y País Vasco tienen prevalencias superiores a 1:3.000 RN vivos. Cabe puntualizar que los Programas han de mejorar en la clasificación diagnóstica de los diferentes HC para diferenciar los casos de hipertirotropinemias transitorias del resto.
- FQ: en su distribución observamos varios escenarios: Galicia, Navarra y el País Vasco tienen prevalencias acumuladas por encima de 1:8.000,

**Tabla 2**  
**Enfermedades incluidas en el Panel Principal de enfermedades de los PCN en España en 2019.**

ENFERMEDADES PANEL PRINCIPAL Diciembre 2019	Nº enfer- medades	Andalucía	Andalucía	Aragón/	Asturias	Canarias	Castilla	Castilla	Extrema-	Galicia	Madrid	Murcia/	País	Valencia*	
		occidental	oriental	La Rioja	Baleares	Canarias	La Mancha	Castilla y León	Cataluña	dura	Galicia	Madrid	Murcia/ Melilla	Navarra**	Vasco
Enfermedades ercadas															
Hipotiroidismo congénito (HC)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fibrosis quística (FQ)	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Enfermedad de células falciformes (ECF)	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Deficiencia de Biotinidasa (BIOT)	4	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	1	1	1	-
Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)	5	-	-	1	-	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-
Deficiencia múltiple de carboxilasa (MCD)	6	1	1	-	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-
Galactosemia por deficiencia de galactosa-1-P-Uridil-transferasa (GALT)	7	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Galactosemia por deficiencia de galactocquinasa (GALK)	8	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Cistinuria infantil	9	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Immunodeficiencia combinada grave (IDCG)	10	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Hiperfenilalaninemia (HPE)	11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fenilcetonuria (PKU)	12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Enfermedad Jarabe de Arce (MSUD)	13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Tirosinemia tipo I (TYR1)	14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Cirulotemia tipo I (CTI1)	15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Homoocistinurias: clásica (CBS) y defectos de remetilación	16	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Aciduria glutárica tipo I (AGI)	17	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Acidemia isovalérica (IVA)	18	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Acidemias metilglutónicas (Mucosa: MUT, ChbA, ChbB)	19	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Acidemias metilglutónicas con HCY (ChbC, ChbD)	20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Deficiencia de 3-Hidroxi-3-medglutaril-CoA liasa (HMG)	21	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Deficiencia de β-cetotilasa (BKT)	22	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Acidemia propiónica (PA)	23	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
MCAD (deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)	24	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
VLCAD (deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)	25	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
LCHAD (deficiencia de 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)	26	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
TFPI (deficiencia de proteasa trifuncional mitocondrial)	27	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
CPT-1 (deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1)	28	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
CPT-2 (deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 2)	29	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
CACT (deficiencia de carnitina-acetilarnitina transferasa)	30	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
MADD (deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasas)	31	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
CUD (deficiencia en la captación celular de la carnitina) //	32	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
CTD (deficiencia de transportador de carnitina)															
TOTAL PANEL PRINCIPAL	26	26	26	26	8	26	8	21	26	29	19	28	9	12	8

Tabla 3

**Número de casos detectados de las enfermedades que forman el panel secundario (detectadas y diagnosticadas por diagnóstico diferencial de las que componen el panel primario). Los grupos en negrita se contabilizan como una enfermedad.**

ENFERMEDADES PANEL SECUNDARIO (Diagnosticadas a diciembre 2019) (Solo aquellas que se hallan diagnosticado algún caso)	Andalucía Occidental Sevilla		Andalucía Oriental Málaga		Aragón/ La Rioja		Asturias		Balears		Canarias		Cantabria		Castilla La Mancha		Castilla y León		Cataluña		Extremadura		Galicia		Madrid		Murcia	
	Sin datos	Casos	Sin datos	Casos	Casos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Casos	Casos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Casos	Casos	Casos	Casos	Casos	Casos	Casos	Casos	Casos
<b>Acidemia Formoiminoglutámica (FICLU)</b>	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Acidosis Láctica Congénita (LA)	-	2	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-
Aciduria Argininosuccínica (AAS)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-
Aciduria Mevalónica (MVK)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3	2	3	-	-	-	-	-
Aciduria Piroglutámica (5-Oxoprolinuria) (PGA)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Alfa-talasemia mayor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Alfa-talasemia menor	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	5	-	-	-	-	-
<b>CPS1P2; Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive y Diagnosis, (alteraciones de forma de la proteína que se llama CFTR (mutaciones asociadas a fibrosis quística, etc. o de significado incierto))</b>	-	2	-	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	60	13	32	-	-	-	-	-	-
Beta-talasemia mayor	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia Isobutiril CoA deshidrogenasa (IBD)	-	5	4	2	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia 3-Metil-Crotonil CoA Carboxilasa (MCC) (sin clasificar)	-	35	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	7	1	-	-
Deficiencia de 3-Metil-Crotonil CoA Carboxilasa (MCC) del RN	-	-	-	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia de 3-Metil-Crotonil CoA Carboxilasa (MCC) MATERNA	-	6	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) (Sin clasificar)	-	7	14	13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18	-	-	-	-	-
Deficiencia acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) del RN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) MATERNA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia Captación de carnitina (CUD) MATERNA	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia de Branched Chain Ketoadid Dehidrogenase Kinase (BCKDK)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia de enoil-CoA hidratasa de cadena corta (gen ECHS1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia de cofactor de cofactor del Molidieno	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia de Ornitina transcarbamilasa (OTC)	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia de piruvato quinasa	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia de Tetrahidropterina (BH4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia Metionina adenosil transferasa (MAT)	-	7	4	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	14	6	1	-	-	-
Deficiencia parcial de Biotinidasa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	17	-	2	-	-	-
Deficiencias de vit B12 (maternas)	-	9	71	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	116	1	6	-	-	-	-	-	-
Deficiencias de vit B12 (RN)	-	2	2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencias de vit B12 mixtas (RN y maternas)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	43	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia Receptor Transcobalamina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Enfermedad Hemoglobina C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	-	-	-	-	-	-	-	-
Enfermedad Mitochondrial (SUCLA2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Hiperglicemia no cetósica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-
Hipercalcemia	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-
Linfopenia idiopática	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sialidosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-
Síndrome D George	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Inmunodeficiencia por Quilotorax	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tirosinemia tipo III/II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-
SBCAD (2-Metilbutirilglutamicuria)	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
ANEMIA FALIFORME EN PROGENITOR	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	2	1	4	-	-
XANTINURIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hiperfalinemia por Deficiencia de DNAJC12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Transportador de aminoácidos catiónicos tipo 2	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia de amiotransferasa de cadena ramificada tipo 2 (BCAT2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiencia de pterin-4 alfa-carbámidamina deshidratasa (prinaapterinuria)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Otras alteraciones Ciclo Urea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hiperisomeria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cistionuria	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fructosemia esencial	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficit de Carbamil Fosfato Sintetasa (CPS-Ciclo de la Urea)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>TOTALES ENFERMEDADES</b>	-	16	12	5	-	2	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22	10	18	8	17	-	-	-	-
<b>TOTALES CASOS DIAGNOSTICADOS</b>	-	89	127	42	-	2	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	314	60	132	26	28	-	-	-	-

otras nueve CCAA las tienen cercanas a 1:6.000 y Cantabria y las dos Castillas con prevalencias próximas a 1:4000 RN. Destaca el nº de casos diagnosticados y seguidos en Cataluña.

- ECF: en el momento de la encuesta las CCAA de Galicia no habían comenzado el cribado de la enfermedad de células falciformes (ECF) y Andalucía había comenzados en los últimos meses del 2018. En el resto podemos observar que varias CCAA tienen una prevalencia aproximadamente de 1:5.000 RN o inferior, posiblemente relacionada con la distribución de la inmigración de zonas subsaharianas o centroamericanas en España. Llama la atención el elevado número de casos (n=37) diagnosticados en el País Vasco, la baja prevalencia observada en Canarias y Murcia, donde existe alta presión migratoria, así como la ausencia de casos en Extremadura.

- AG-I: La única aciduria orgánica incluida en la CBSNS, está presente en todas las CCAA, excepto en Aragón. Hemos de subrayar los 18 casos de Andalucía, los 12 de Madrid y los 7 de Galicia. En estas comunidades la prevalencia está por debajo de 1:55.000 RN.

- De las enfermedades incluidas en la CBSNS relacionadas con la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, se observa que la MCADD, con 174 casos diagnosticados, está ampliamente distribuida por España, mientras que de los 11 casos de la LCHADD un tercio de los RN afectos se concentran en Galicia.

- Las tres enfermedades incluidas en el “programa piloto” del MS (MSUD, HCY y IVA) están presentes en todo el territorio español con 58, 18 y 15 casos diagnosticados respectivamente. Galicia, con diferencia, tiene la prevalencia más alta de MSUD, con 24 casos, seguida de Murcia con 18. Es destacable la ausencia de casos en las comunidades de Aragón y el País Vasco con más de 200.000 RN analizados entre ambas.

- El resto de aminoacidopatías presentes en los PCN, tirosinemia tipo1 (TYR-I) y citrulinemia tipo 1 (CIT-I), con 22 y 18 casos diagnosticados respectivamente, también presentes en diferentes CCAA. Destaca que la citrulinemia tiene gran prevalencia en Andalucía mientras que la tirosinemia es baja en esa comunidad.

- Las acidurias orgánicas, metilmalónica sin homocistinuria (mutasa, CblA, CblB), metilmalónica con homocistinuria (CblC, CblD y otras), 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) y propiónica (AP) tienen una notable presencia de casos en Galicia, aunque es en Andalucía donde la presencia de la acidemia metilmalónica (CblB y CblC, CblD), con 12 de 37 y propiónica con 13 de los 27 casos totales diagnosticados es mayor. Sólo hay un caso diagnosticado de deficiencia de beta-cetotilasa en Andalucía oriental, aunque posteriormente a la recogida de estos datos se ha diagnosticado otro en Cataluña.

- Del nutrido grupo de enfermedades relacionadas con la beta-oxidación mitocondrial de ácidos grasos no incluidas en la CBSNS (deficiencia de la enzima acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD), déficit de carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-I), déficit de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT-II), deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT), deficiencia múltiple de acil CoA-deshidrogenasas (MADD) y deficiencia de la captación celular de la carnitina (CUD) las que tienen más presencia en el territorio español son la VLCADD y la CUD con 33 y 29 casos diagnosticados respectivamente. La CPT-I y II prevalecen en Andalucía con más del 50% del total de casos diagnosticados. De CACT sólo hay un caso diagnosticado en Cataluña y los seis casos de MADD han sido diagnosticados en seis CCAA distintas.

- Del resto de enfermedades presentes en los PCN de España podemos destacar la

hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) cuya detección solo se realiza en seis CCAA y hay diagnosticados 108 casos, con prevalencia de 1:11.747 RN estudiados.

- La detección del déficit de biotinidasa (propuesto ahora para su inclusión en la CBSNS), y de la cistinuria infantil solo la realizaban en Galicia y Murcia, que tienen un considerable número de casos diagnosticados y las prevalencias encontradas son de 1:64.116 y 1:10.044 respectivamente. La experiencia en la detección de galactosemia (GALT (1:45.828) y GALK (1:77.908)) la tiene exclusivamente Galicia y la de la Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) Cataluña, donde después de recoger los datos para este trabajo se han diagnosticado dos casos más por lo que la prevalencia ha aumentado hasta 1:74.285.

## CONCLUSIONES

Este trabajo presenta por primera vez los datos acumulados de los casos verdaderos positivos detectados en España a través de los programas de cribado neonatal, demostrando que la distribución geográfica y la prevalencia son distintas para la mayoría de las enfermedades en las diferentes regiones, que la población española no es homogénea y que cada territorio tiene su idiosincrasia respecto a estas enfermedades. Los resultados obtenidos en este trabajo han generado una información muy valiosa para visualizar la actividad de los programas a lo largo de todos estos años y podrán servir de base para la toma de decisiones y otras actuaciones futuras en materia de cribado neonatal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso Fernandez JR. Dr. Louis Isaac Woolf: At the Forefront of Newborn Screening and the Diet to Treat Phenylketonuria. Biography to Mark His 100th Birthday. Int. J. Neonatal Screen. 2020, 6, 61; doi: 10.3390/ijns6030061

2. Alonso-Fernández JR, Colón-Mejeras C. Los comienzos de la Tría Neonatal en España, con referencia al Programa de Galicia, 2017. <https://www.researchgate.net/publication/320332520>

3. Vicente E, Casas L, Ardanaz E. Origen de los programas de cribado neonatal y sus inicios en España. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Versión impresa ISSN 1137-6627. 2017.

4. Maya A, Alonso JR *et al.* Neonatal Screening Laboratorys in Spain. 9th International Neonatal Screening Symposium. 2nd meeting of the internacional society for neonatal screening. Lille, France, 13-17 September 1993.

5. Maya A, Alonso JR. Evaluación del funcionamiento de los laboratorios de Tría Neonatal en España. Impacto socio sanitario y científico en el periodo 1968-1994. En: Prevención de alteraciones metabólicas congénitas en España. Documentos 44/95. Real Patronato de prevención y de Atención a Personas con Minusvalía. Madrid 1998.

6. Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía. Prevención de alteraciones metabólicas congénitas en España. Segunda ed. Madrid: 1998.

7. Bernal J, Obregón MJ. Gabriella Morreale (1930). SEBBM divulgación Galería de retratos Women in Biochemistry, Mayo 2012. Disponible en: <http://www.sebbm.es/web/es/divulgacion/mujeres-ciencia/retratos/371-mayo-2012-gabriela-morreale>

8. Obregón MJ. Thyroxine radioimmunoessay for population surveys using dried blood. Modifications of a highly sensitive method. *Anal Clin Biochem* 19: 29-34 (1982).

9. Aranda AM, Obregón MJ, Benlloch A, Saukkonen S, Durán García S, Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Estudio piloto para la detección precoz de hipotiroidismo congénito en España. *Endocrinología* 28: 85-90, (1981).

10. Obregón Perea MJ. Detección precoz del hipotiroidismo. FJM-Uni 111-0br. <https://www.march.es/bibliotecas/publicaciones/visor/fjm-pub/148/8/>

11. Illig R, Rodríguez de Vera Roda C. Radioimmunologischer Nachweis von TSH in getrockneten Blutstropfen: mögliche Screening-Methode zur Entdeckung der Hypothyreose bei Neugeborenen [Radioimmunologic determination of TSH in dried blood stains: a possible screening method for the diagnosis of hypothyroidism in new born infants]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1976;106(48):1676-1681.
12. Garriga Gascón MJ, Lopez Siguero JP, Ibañez Moya A, Perán Mesa S. Valores normales de TSH en el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito en nacimientos gemelares. *An Pediatr (Barc).* 2006;65(2):129-33.
13. MEMORIA DEL REAL PATRONATO (1976-2001). EDITA: Real Patronato sobre Discapacidad. 44/95, 44/98. Prevención de alteraciones metabólicas congénitas en España. VV.AA.
14. Dulín-Íñiguez E, Cortés-Castell E, Chamorro-Ureña F, Eguileor-Gurtubai I, Espada-Sáez-Torre M, Pámpols-Ros T *et al.* Actividad de los centros de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo en España. Evaluación sanitaria (1996-1999). *Boletín del Real Patronato sobre Discapacidad* 2001; 49: 9-23
15. Dulín-Íñiguez E, Espada M, Eguileor-Gurtubai I. Programas de cribado neonatal. *An Pediatría Contin* 2006; 4: 61-65.
16. Garrido-Cuenca NM. A vueltas sobre la prueba del talón en recién nacidos. Reflexiones a la luz de la Ley General de Salud Pública: ¿Hacia un Programa Nacional de Cribado Neonatal Ampliado? *Rev Clínica Med Fam* 2012; 5: 1-2.
17. El cribado neonatal y la colaboración entre instituciones científicas Comisión de Errores Metabólicos Congénitos de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) (*An Esp Pediatr* 2002; 56: 201-203).
18. Alonso JR. Cobertura de los Programas de Cribado neonatal y estrategias de toma de muestra. Comisión de Enfermedades Congénitas de la SEQC. Prevención de Enfermedades congénitas. Publicación de la SEQC. Año VII, Nº6, Junio de 1993.
19. Castiñeras DE, Couce ML, Marín JL, González-Lamuño D, Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. *An Pediatr (Barc).* 2019;91(2):128.e1--128.e14
20. Informe sobre la situación de las actividades de cribado neonatal de enfermedades metabólicas congénitas en España para el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología del MSC. Área de Promoción de la Salud. Julio de 2006.
21. Marín Soria JL, Aldamiz-Echevarría L, Castiñeiras Ramos DE, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, González Lamuño D, Juan Fita MJ, Jiménez Jiménez LM, Pérez-Cerdá C. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso. Edita Real Patronato sobre discapacidad. Ministerio de Sanidad y Política Social. [cedd@cedd.net](mailto:cedd@cedd.net) - [www.cedd.net](http://www.cedd.net). Producción: Editorial POLIBEA, S.L. NIPO: 842-10-010-2
22. Comisión de las comunidades europeas. Bruselas, 11.11.2008. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité económico y social europeo y al Comité de las regiones: Las enfermedades raras: un reto para Europa.
23. Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud. <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ObjetivosCribadoNeonatal.pdf>
24. Sistema de información del programa poblacional de cribado neonatal del sistema nacional de salud. <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/SistemaInformacionCribadoNeonatal.pdf>
25. Resumen ejecutivo del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado neonatal: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ResumenEjecutivoCribadoNeonatal.pdf>

26. Programa de cribado neonatal del sistema nacional de salud. Informes de evaluación. [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/InformeDeEvaluacionSICN\\_2017.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/InformeDeEvaluacionSICN_2017.pdf).  
[https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/docs/InformeDeEvaluacionSICN\\_2018.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/docs/InformeDeEvaluacionSICN_2018.pdf)