

## RECOMENDACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE CRIBADO NEONATAL (AECNE)

Indicadores básicos de calidad de un programa de cribado neonatal

<i>PREPARADO POR LA JUNTA DIRECTIVA</i>	
<i>Presidente</i>	<i>José María Arena Ansótegui</i>
<i>Vicepresidente</i>	<i>Teresa Pámpols Ros</i>
<i>Secretaria</i>	<i>Mercedes Espada Sáenz-Torre</i>
<i>Tesorero</i>	<i>Ana Eguiraun Sande</i>
<i>Vocales</i>	<i>Elena Dulín Íñiguez</i> <i>Iñaki Eguileor Gurtubai</i> <i>Ernesto Cortés Castell</i> <i>Isabel Fernández Carvajal</i> <i>M<sup>a</sup> Elena Cela de Julián</i>

*Octubre 2012*

## RECOMENDACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE CRIBADO NEONATAL (AECNE)

### Indicadores básicos de calidad de un programa de cribado neonatal

Los Programas de Cribado Neonatal (PCN) son actuaciones de salud pública que tienen como objetivo la identificación presintomática y el tratamiento precoz de trastornos endocrino-metabólicos congénitos tratables para reducir la morbi-mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a esas enfermedades. Muchos de estos trastornos no se manifiestan clínicamente en el momento del nacimiento, pero si no son diagnosticados y tratados, pueden tener consecuencias clínicas graves (distintos grados de retraso mental, incapacidad física o daño neurológico) y pueden incluso llegar a ser mortales. Es fundamental identificar estos trastornos en el menor período de tiempo posible para reducir las secuelas<sup>1,2</sup>.

La calidad de los programas de cribado neonatal depende de la cobertura y de la participación, de la calidad de la muestra de sangre, de la edad en el momento de la detección, del inicio precoz del tratamiento y del seguimiento de todos los casos detectados<sup>3</sup>. El proceso completo de cribado debería ser clínica, social y éticamente aceptable por los padres, los profesionales sanitarios y la sociedad en su conjunto<sup>4</sup>.

Las transferencias en materia de Salud Pública y con ello los Programas de Cribado Neonatal, definidos como Programas de Salud Pública, son competencia de las distintas Comunidades Autónomas. La adecuación de la organización, los recursos humanos y materiales, así como la supervisión del funcionamiento son responsabilidad de las Direcciones de Salud Pública.

En este sentido, es imprescindible que cada Comunidad Autónoma disponga de un grupo/comité de expertos o consejo asesor que, junto con representantes de la administración competente, organice, dirija y establezca normas, evalúe los resultados obtenidos en el cribado de las enfermedades incluidas, y tome decisiones acerca de que enfermedades deben ser incluidas en su PCN. Un primer paso es elaborar el protocolo general detallado del programa de cribado incluyendo la justificación de las enfermedades a incluir y la revisión ética del mismo<sup>5,6</sup>.

La Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) ha revisado el estado actual de los programas y ha evaluado la oportunidad de establecer criterios mínimos de calidad e identificar indicadores básicos de calidad, con la recomendación de su cumplimiento, dentro de un marco que garantice la calidad de los PCN.

Se describen a continuación los aspectos considerados más importantes dentro de un PCN, agrupados en 3 niveles: Fase Preanalítica, Fase Analítica y Fase Postanalítica. En cada apartado se recogen los indicadores básicos.

## 1. FASE PREANALÍTICA

- a. **Documentación/Información:** Es necesario disponer de folletos informativos dirigidos a los padres, con información detallada del Programa de Cribado Neonatal (PCN), que debería contener los siguientes apartados:
- i. Información acerca de todas aquellas enfermedades que estén incluidas en el PCN para las que se va a realizar el análisis.
  - ii. Los beneficios que conlleva realizar el cribado de las enfermedades, descritas en el punto anterior
  - iii. Posibles riesgos y daños que conlleva realizar la prueba y los análisis
  - iv. Descripción de la existencia de resultados falsos positivos y falsos negativos
  - v. Descripción del consentimiento informado, verbal, o escrito en los casos que proceda según la recomendación del Comité de Ética.
  - vi. Como y cuando se realizará la extracción de sangre
  - vii. Como y cuando conocerán los padres los resultados de los análisis
  - viii. Que hacer en el caso de que los padres no reciban los resultados
  - ix. Cuanto tiempo se van a almacenar las muestras de sangre residuales y con que fines

Se recomienda entregar y transmitir esta información a los padres durante el periodo de preparación del parto.

- b. **Formación y cualificación de personal sanitario que realizará la extracción:** Todo el personal sanitario que realice la extracción de sangre del talón, deberá estar cualificado para ello y deberá conocer las consecuencias de obtener una muestra no válida. Una muestra no válida, requiere una posterior extracción, lo que retrasaría la detección de las enfermedades objeto de cribado y crearía una ansiedad innecesaria en los padres. Para ello se recomienda:
- i. Disponer de documento/nota técnica con instrucciones para realizar correctamente la extracción y obtener muestras válidas para los análisis que se vayan a realizar
  - ii. Explicar claramente los riesgos y repercusión social que entraña la obtención de una muestra no válida
  - iii. Realizar cursos de formación al personal sanitario que realice la prueba, con la periodicidad que se requiera
- c. **Cobertura:** Se considera que la cobertura mínima deberá ser superior al 99% de la población diana, siendo óptimo que sea superior al 99,5%
- d. **Dispositivo quirúrgico para extracción de sangre:** Se recomienda realizar la extracción de sangre, utilizando un dispositivo automático de incisión, no de punción, específico para neonatos (profundidad adecuada), para conseguir un mayor flujo de sangre, producir un menor daño y obtener un menor porcentaje de muestras no válidas<sup>7</sup>

e. **Extracción de la muestra de sangre:** Se recomienda realizar una única extracción a partir de las 48 horas de vida y siempre antes del alta de la maternidad, anotando/registrando las horas de vida a la que se realice la extracción. Los indicadores básicos de este apartado tendrán la consideración de óptimos cuando:

1. El 95% de las muestras se extraigan al 2º día de vida, considerando como día 0 el día de nacimiento, (P95=2º día)
2. El 99% de las muestras se extraigan antes del 3º día de vida (P99<3º día)

En el caso de que se realice una estrategia de extracción doble, se recomienda que para la segunda extracción:

1. El 99% de las muestras se obtengan antes del 5º día de vida. (P99<5º día)

f. **Transporte de muestras:** Sea cual sea el protocolo establecido en cada Comunidad Autónoma (mensajería, correo franqueado, etc), se recomienda que el tiempo transcurrido desde que se extraiga la muestra, hasta que se reciba en el laboratorio no sea superior a 3 días y los indicadores básicos de este apartado tendrán la consideración de óptimos cuando:

1. El 95% de las muestras se reciban en el laboratorio antes de que hayan transcurrido 3 días desde la extracción (P95<3 días)
2. El 99% de las muestras se reciban en el laboratorio antes de que hayan transcurrido 4 días (P99<4días)

g. **Recepción de muestras:** El cumplimiento de la información de los campos que se consideren imprescindibles, deberá ser superior al 99%

h. **Validación de la calidad de las muestras:** Se considera muestras no válidas<sup>7</sup> para el análisis aquellas que:

1. Contengan cantidad de sangre insuficiente,
2. Estén mal impregnadas
3. Sobresaturadas
4. Rayadas
5. Con coágulos
6. Estratificadas

Se considerará como indicador óptimo que el número total de muestras no válidas sea inferior al 0,5% del total de las muestras recibidas

## 2. FASE ANALÍTICA

- a. **Tiempo de respuesta del laboratorio:** En este apartado se establece como óptimo y deseable que el tiempo que tarde el laboratorio, desde la recepción de la muestra, hasta que se obtenga el resultado, sea inferior a 2 días, para el 99% de las muestras ( $P_{99} < 2 \text{ días}$ ).
- b. **Solicitud de nueva muestra por resultado dudoso:** Se considera que el número de muestras que se soliciten por enfermedad, no debe superar el 1%, independiente de la enfermedad de que se trate.
- c. **Aseguramiento de la Calidad Analítica:** El control de la calidad interno y la participación en programas de intercomparación entre laboratorios, tales como los Programas de Evaluación Externa de la Calidad (PEEC), deben ser acordes con las especificaciones de calidad establecidas que ha de cumplir un método de análisis para que se considere adecuado para el uso previsto<sup>8</sup>.
  - i. Para el cribado de Hipotiroidismo Congénito se recomienda como prueba primaria la medición de la hormona tirotrópica (TSH), pudiendo realizarse de manera complementaria la medición de tiroxina total (T4T). El método analítico elegido deberá cumplir como objetivo de calidad en precisión interlaboratorios que su coeficiente de variación a cualquier nivel de concentración no exceda del 15%.
  - ii. Para la medición de Fenilalanina (Phe) el método analítico elegido deberá cumplir como objetivo de calidad en precisión interlaboratorios que su coeficiente de variación no exceda del 20% a cualquier nivel de concentración.
  - iii. Para el cribado de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita se recomienda la determinación de 17- $\alpha$ -hidroxi-progesterona, con ajuste de puntos de corte estratificados por semanas de gestación y sexo. El método analítico elegido deberá cumplir como objetivo de calidad en precisión interlaboratorios que su coeficiente de variación a cualquier nivel de concentración no exceda del 15%.
  - iv. Para el cribado de la fibrosis quística se recomienda la estrategia TIR/ADN, determinación de Tripsinógeno Inmuno reactivo (TIR) y a continuación un análisis de ADN. El método analítico elegido deberá cumplir como objetivo de calidad en precisión interlaboratorios que su coeficiente de variación a cualquier nivel de concentración no exceda del 15%.
  - v. Para la enfermedad de las células falciformes (EFC) el método analítico elegido deberá cumplir como objetivo de calidad en precisión interlaboratorios que su coeficiente de variación no exceda del 5%.
  - vi. Con relación al denominado "cribado neonatal ampliado" (mediante MS/MS) se deberá cumplir para los marcadores primarios de las enfermedades incluidas como objetivo de Calidad en precisión interlaboratorios que su coeficiente de variación a cualquier nivel de concentración no exceda el 20%.

- d. **Participación en Programas de Evaluación Externa de la Calidad:** Es imprescindible la participación habitual en programas de intercomparación. Todas las actividades analíticas (bioquímicas, extracción ADN, estudio de mutaciones, etc) que se realicen dentro de los programas de cribado neonatal deberán estar sometidas a estos programas, recomendando la participación en el mayor número posible de proveedores (españoles (AECNE), europeos (UKNEQAS, DGKL, MZL) y americanos (CDCs de Atlanta), ya que las diversas sistemáticas aplicadas permiten incluir una mayor variedad de niveles de concentración y beneficiarse de una mayor información sobre la calidad de los resultados, puntos de corte, pautas de actuación, etc..
- e. **Competencia Técnica:** AECNE recomienda la acreditación de los laboratorios de cribado Neonatal bajo la norma UNE EN-ISO 15.189, para cada una de las técnicas empleadas<sup>9</sup>

### 3. FASE POSTANALÍTICA

- a. **Comunicación del resultado normal:** Los padres deben conocer que los resultados obtenidos para todas las enfermedades no están alterados. Para ello se recomienda comunicar por correo el resultado, **especificando por enfermedad** y bajo los epígrafes de “Dentro de límites normales”, “No existe sospecha de enfermedad” o en su caso “No se detecta enfermedad falciforme”. Los padres podrán mostrar al pediatra del recién nacido la carta con los resultados y éste lo anotará en la historia clínica del neonato.

En el caso que la organización del programa, permita el conocimiento del resultado a los pediatras de atención primaria, vía telemática, no sería imprescindible enviar los resultados por correo.

Indicador óptimo: El 100% de los padres conocen el resultado de los análisis

- b. **Comunicación del resultado dudoso:** La petición de una nueva muestra para confirmar un resultado previo dudoso, se recomienda realizarla vía telefónica, para informar a los padres, evitar en lo posible la angustia y ansiedad que se genera en la familia y acortar el tiempo a la detección
- c. **Unidades Clínicas de referencia:** Para todas y cada una de las enfermedades que se incluyan en los programas de cribado neonatal, deberán existir unas Unidades Clínicas de Seguimiento que serán responsables del tratamiento y seguimiento de los casos remitidos desde los centros de detección. Estas unidades, que serían designadas por el comité expertos /consejo asesor, aplicarán las guías de práctica clínica disponibles<sup>10</sup> y consensuadas por las Sociedades Científicas como la SEEP<sup>11</sup>, AECOM<sup>12,13,14,15,16,17</sup>, SEHOP<sup>18</sup> y SEFQ<sup>19,20</sup>. Estas Unidades Clínicas deberán

mantener un flujo de información óptimo con los centros de detección, comunicando:

- i. Fecha de inicio de tratamiento
- ii. Confirmación y diagnóstico diferencial

Los indicadores básicos en este apartado serán óptimos cuando el 100% de los casos estén en tratamiento antes de que se manifieste clínicamente y que se conozca en el 100% de los casos su diagnóstico diferencial

Las necesidades de consejo genético estarán así mismo planificadas y disponibles desde el inicio del programa.

- d. **Almacenamiento de muestras de sangre residuales:** Una vez finalizado los análisis correspondientes a las enfermedades incluidas en los PCN, se recomienda guardar las muestras con sangre residual a -20°C durante 1 año, para comprobaciones analíticas. Transcurrido este tiempo se recomienda mantenerlas a temperatura ambiente, con humedad y temperatura controladas, durante al menos 5 años<sup>21</sup>. El almacenamiento indefinido con finalidades de salud pública o de investigación biomédica requiere información previa, consentimiento informado expreso y cumplimiento de los requisitos éticos y normativos al respecto<sup>5,6,21, 22,23</sup>. Si su almacenamiento es ilimitado y con fines de investigación biomédica, los padres deben poder expresar libremente su consentimiento o rechazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre la situación de los Programas de Cribado Neonatal en España: propuestas de actuación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. [Documento interno].
2. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Madrid, 2010.
3. Dulín-Iñiguez E, Espada M, Eguileor-Gurtubai I. Programas de Cribado Neonatal. *An Pediatr Contin.* 2006; 4(1): 61-5.
4. American Academy of Pediatric. Serving the family from birth to the medical home. A report from the Newborn Screening Task Force convened in Washington DC, May 10-11, 1999. *Pediatrics.* 2000;106(2 Pt 2):383-427.
5. Pampols Ros T., Terracini B., de Abajo Iglesias F.J., Feito Grande L., Martín- Arribas M<sup>a</sup>.C., Fernández Soria J.M<sup>a</sup>., Redondo Martín del Olmo T., Campos Castelló J., Herrera Carranza J., Júdez Gutierrez J., Abascal Alonso M., Morales Piga A. 2010. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Rev Esp Salud Pública;* 84: 121-136.
6. Ley 14/2007 de 4 de julio de Investigación Biomédica
7. Espada M, Dulín E. Procedimiento para la obtención y recogida de especímenes de sangre en papel de filtro en los Programas de Detección Precoz Neonatal de Errores Congénitos del Metabolismo. *Química Clínica* 2001;20(2):81-88
8. Eguileor I, Espada M, Dulín E, Chamorro F. Garantía de la Calidad en el laboratorio de Cribado Neonatal. *Química Clínica* 2006;25 (1):36-44.
9. ISO 15189:2007 Medical Laboratories. Particular requirements for quality and competence.
10. Speiser PW. Medical treatment of classic and nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Adv Exp Med Biol.* 2011;707:41-5.
11. Mayayo E. Protocolos: Hipotiroidismo Congénito. Grupo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). 2011. ISSN: 2171-8172. <http://www.seep.es>.
12. Martínez-Pardo M, Belanguer Quintana A, García Muñoz MJ, Desviat L, Pérez B, Ugarte M. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninurias. Protocolos de actuación. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo. <http://www.ae3com.eu/recursos-protocolo.php>
13. Dalmau Serra J, Fernández Sanchez A, Sanchez Valverde Visus F. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce. Protocolos de actuación. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo. <http://www.ae3com.eu/recursos-protocolo.php>.
14. Pérez Cerdá C, Del Toro M, Díaz MC, Jara P. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de Tirosinemia tipo I ó hepato-renal. Protocolos de actuación. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo. <http://www.ae3com.eu/recursos-protocolo.php>.
15. Campistol J, Bóveda MD, Couce ML, Lluch MD, Merinero B. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las acidurias propiónica, metilmalónica e isovalérica. Protocolos de actuación. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo. <http://www.ae3com.eu/recursos-protocolo.php>.
16. Couce ML, Balcells S, Dalmau J, Grinberg D, Rodés M, Vilaseca MA. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de homocistinuria. Protocolos de actuación. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo. <http://www.ae3com.eu/recursos-protocolo.php>.
17. Ribes A, Baldellou A, Martínez-Pardo M, Pineda M, Ruidor E. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Protocolos de actuación. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo. <http://www.ae3com.eu/recursos-protocolo.php>.
18. Guía de Práctica Clínica sobre Enfermedad de Células Falciforme Pediátrica. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica. ISBN : 978-84-694-4619-5. Accesible en <http://www.sehop.org>.



19. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con FQ. SENP 2009. <http://www.sefq.es/ProtocoloFQ09.pdf>.
20. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. <http://www.sefq.es/ConsensoScreenECFS09.pdf>.
21. T Pàmols Ros, E Cortés Castell y E Dulín Iñiguez. Protocolo para la retención, almacenamiento y uso posteriores de las muestras residuales de sangre seca recogida sobre papel absorbente de los programas de cribado neonatal. *Química Clínica* 2006;25(2) :97-103
22. Abascal M, de Abajo Iglesias FJ, Campos J, Feito L, herrera J, Judez J, Martin M<sup>ª</sup>C, Martín A, Pampols T, Sánchez MJ, Terracini B. recomendaciones sobre los aspectos éticos de las colecciones de muestras y bancos de materiales humanos con fines de investigación biomédica. *Rev Esp de Salud Pública*. 2007. 81. 95-112.
23. Real Decreto 1716/ 2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.