



DOCUMENTO DIVULGATIVO

PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA FIBROSIS QUISTICA

Y

**DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA ACTUAL DE CRIBADO
NEONATAL EN LA CAPV**

4/12/09

**Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades
Congénitas de la CAPV**

**CONSEJO ASESOR DE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES
CONGÉNITAS***

Presidenta **: D.^a Mercedes Estébanez Carrillo

Secretario*:** D. Juan Zuazagoitia Nubla

Vocales *:**

Los Coordinadores del Programa de Cribado Neonatal

D. Justino Rodríguez-Alarcón Gómez.

D. Jose María Arena Ansótegui.

D. Gabriel Saitúa Muñiz.

D.^a Mercedes Martínez Ayúcar.

En representación de la Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría

D. Ignacio Díez López.

En representación de la Sociedad Vasca de Ginecología y Obstetricia

D.^a Mercedes Fraca Padilla.

En representación de la Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza

D. Enrique Peiro Callizo.

En representación del Departamento de Sanidad

D.^a Mercedes Espada Sáez Torre.

* BOPV n° 29. Orden 713 de 11 febrero 2009.

** BOPV n° 231. Orden 6364 de 5 noviembre 2009.

*** BOPV n° 97. Orden 2971 de 25 mayo 2009.

A.-INTRODUCCIÓN

B.- CONSIDERACIONES GENERALES DEL CRIBADO DE LA FIBROSIS QUISTICA

- 1. La enfermedad, prevalencia, mecanismo de producción, evolución, criterios diagnósticos, problemas diagnósticos.*
- 2. Protocolo acordado. Estimación de casos.*

C.- PROCEDIMIENTO DEL CRIBADO NEONATAL FIBROSIS QUISTICA

- 1. Justificación y descripción de los pasos del cribado, valores analíticos de corte, diagnóstico final del cribado.*
- 2. Laboratorio.*
- 3. Descripción de los procesos y actividades, incluyendo el consentimiento informado: estrategia, recursos humanos y coordinación.*

D.- SEGUIMIENTO DE CASOS POSITIVOS Y PORTADORES

Participación del Hospital de Cruces en el Cribado Neonatal de la Fibrosis Quística. Unidad de Referencia; Servicio de Bioquímica; Consulta de Genética.

E.- ANEXOS

Anexo 1. Disentimiento informado sobre el cribado neonatal.

Anexo 2. Consentimiento/Disentimiento informado del análisis genético de la fibrosis quística.

Anexo 2b. Tarjeta para muestreo. Envés para firmar.

Anexo 3. El Programa de cribado neonatal de la CAPV:

Objetivo del Programa, organización, Areas-Base, Unidad Central, funciones del Coordinador de las Areas-Base y del Coordinador de la Unidad Central, Contrato-Programa, Protocolos específicos, Registro de recién nacidos de la CAPV, Estructura del Programa.

F.- BIBLIOGRAFIA

A.- INTRODUCCIÓN

El **Programa de Cribado Neonatal** es uno de los programas preventivo-asistenciales esenciales de Salud Pública. El objetivo principal es la prevención de discapacidades asociadas a **enfermedades endocrinometabólicas** mediante su identificación precoz y la intervención sanitaria correspondiente para evitar el daño neurológico y reducir la morbi-mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dichas enfermedades.

El **Departamento de Sanidad** aplica, con **carácter universal**, desde el año 1982 en los hospitales públicos y clínicas privadas este programa a los más de veinte mil bebés que nacen en Euskadi cada año. Se basa en la extracción de una muestra de sangre a las 48 horas de vida ("*la prueba del talón*") y el análisis posterior en el Laboratorio de Salud Pública para el cribado de 3 enfermedades, una endocrina, el hipotiroidismo congénito con una incidencia de 1 caso por cada 3.704 nacimientos en la CAPV y 2 errores congénitos del metabolismo, la hiperfenilalaninemia-fenilcetonuria-PKU, con una incidencia de 1 caso por cada 13.068 nacimientos, y la Deficiencia de Acil CoA deshidrogenada de cadena media, introducida en el 2007 en el Programa, con una incidencia estimada en Europa de 1 por 15.000 nacimientos.

La Comisión asesora del Programa de Cribado Neonatal, en su reunión de 23 de junio de 2008 acordó la recomendación de inclusión de la Fibrosis Quística en el Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la CAPV, estableciéndose un cronograma de actividades dirigidas a poder elaborar un Programa de Cribado Neonatal de la Fibrosis Quística, así como a garantizar el correcto seguimiento de los que presenten la enfermedad, incluyendo, por parte de Osakidetza, el Consejo genético familiar también en el caso de identificación de personas portadoras sanas de la enfermedad.

El cribado neonatal es un "screening", no un test diagnóstico. Identifica tan solo bebés recién nacidos con riesgo de FQ. Un screening positivo basado en una hipertripsinogenemia permanente y la detección de dos mutaciones del gen CFTR debe seguirse de un test para confirmar el diagnóstico: el test del sudor. El cribado de la FQ se basa en la determinación del TIR, y el diagnóstico en el test del sudor.

El **estudio genético en España exige el consentimiento informado** de la familia (LEY 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica) lo que obliga a una detallada información del estudio y a la firma del consentimiento informado.

El diagnóstico definitivo de una FQ corresponde a los Centros de Seguimiento y se realizará según sea el resultado del test de sudor: positivo, intermedio o negativo.

B.- CONSIDERACIONES GENERALES del CRIBADO FIBROSIS QUISTICA

1. *La enfermedad, prevalencia, mecanismo de producción, evolución, criterios diagnósticos, problemas diagnósticos.*

LA ENFERMEDAD

La fibrosis Quística es una enfermedad genética autosómica recesiva . Las personas con FQ tienen mutaciones en el gen que codifica la "proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis Quística" (**CFTR**) en ambos alelos del cromosoma 7. Se han identificado más de 1500 mutaciones del gen CFTR , pero los 2/3 de los casos de FQ en todo el mundo se deben a una sola mutación: la $\Delta F508$. Esta es especialmente frecuente en personas con ascendencia del norte de Europa, que además es donde hay mayor incidencia de FQ. Dado que las diferentes poblaciones tienen distintos tipos y distribución de mutaciones, los programas de cribado más adecuados serán los que en su "panel de mutaciones" incluyan la detección de las mutaciones específicas de acuerdo con la composición u origen de su población.^[1]

PREVALENCIA

Es variable según las razas.

En un cribado sobre 1.014.010 bebés recién nacidos en Cataluña entre los años 2000-2007 han estimado una incidencia global de FQ en su medio de 1/3.449 (www.aecne.es) que podría reflejar la propia incidencia en la CAPV. Esta incidencia es semejante a la del hipotiroidismo congénito y a la de las hemoglobinopatías, y más alta que la de la fenilcetonuria, incluidas en nuestro programa de cribado neonatal (CN).

MECANISMO DE PRODUCCIÓN

Las mutaciones en el gen CFTR pueden alterar la estructura, la función ó la producción de la proteína CFTR, una proteína transmembrana, regulada por adenosina-5-monofosfato cíclico (cAMP), que actúa como canal de cloro y controla también la regulación de otras vías de transporte de electrolitos. Esta regulación es necesaria para el funcionamiento de muchos órganos (tracto respiratorio superior, pulmón, tracto gastrointestinal, páncreas, hígado, glándulas sudoríparas y tracto genitourinario)^[3]. Pacientes que tienen conservada la función pancreática, referidos como con "suficiencia pancreática", tienen mejor pronóstico y menor mortalidad.

EVOLUCIÓN

- El 15-20% debutan con Ileo Meconial con clínica neonatal. Su presencia es diagnóstica de FQ por lo que el CN no aumenta su detección precoz. Estos pacientes tienen evolución adversa.
- Los demás muestran un fenotipo (clínica) variable siendo frecuente en la infancia la presencia de tos recurrente, fatiga respiratoria, dolor crónico abdominal, deposiciones blandas y nutrición pobre. La nutrición se afecta mucho en los niños.
- Los síntomas respiratorios se acentúan con la edad. Se complican con infecciones virales y bacterianas. Alrededor del 20% ya tienen cultivos positivos a *Pseudomonas Aeruginosa* al año de vida, aunque el momento de inicio es muy variable. La infección con *Pseudomonas Aeruginosa* mucóide produce lesión pulmonar irreversible y muerte.
- La mortalidad de la FQ en más del 90% se asocia con enfermedad pulmonar y fracaso respiratorio.

- La edad media de muerte se ha ido retrasando: hasta los años 80 era en la infancia o la adolescencia. En el 2000 en EEUU la media fue de 24 años (5% antes de los 10 años, 25% antes de los 17 años y 75 % antes de los 35 años).
- El diagnóstico precoz no mejora la afectación pulmonar ni el pronóstico vital.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- El cribado neonatal generalmente se inicia a partir de la determinación de TIR (tripsinógeno inmunorreactivo) en muestra de sangre impregnada en papel. En los que presentan tasas elevadas se procede a la confirmación diagnóstica.
- Clásicamente la definición de "caso" de FQ se basaba en: un nivel de Cloro en el sudor ≥ 60 mEq/l medido por iontoforesis tras aplicar pilocarpina (Test del sudor), en presencia de afectación pulmonar o de insuficiencia pancreática.
- Desde 1999, en el Panel de Consenso de la FQ se establecen los criterios actuales múltiples para el diagnóstico que son: presencia de ≥ 1 caracteres fenotípicos (clínica) o historia de un hermano afectado junto con evidencia genotípica (*CFTR* anormal) documentada por:
 - o Cloro en sudor elevado.
 - o Identificación de 2 mutaciones *CFTR*.
 - o Demostración "in vivo" de las alteraciones características del transporte iónico a través del epitelio nasal.

PROBLEMAS ACERCA DEL DIAGNÓSTICO

- Aunque la mayoría de los bebés pueden ser testados para el cloro en sudor a las 2-3 semanas, en algunos no se consigue una muestra suficiente a estas edades.
- El nivel de 60 mEq/L de Cl en sudor es diagnóstico, pero hay pacientes con FQ que presentan valores iniciales de 30-59 mEq/l.
- La forma clásica se manifiesta precozmente. Las de expresión tardía o atenuada se han denominado "no clásicas o atípicas"; se caracterizan por tener un test del sudor por debajo de la línea de corte y dos mutaciones *CFTR* ^[5]. El test del sudor con valores de 30 a 59 mEq/L se considera finalmente ambiguo puesto que puede presentarse en pacientes con la forma clásica, con la no clásica y en individuos sanos sin FQ.
- Cuando se realiza el cribado neonatal, se detectan más individuos con forma no clásica con fenotipos leves por lo que los beneficios del screening pueden ser sobrestimados.
- Se requiere mejor conocimiento de la historia natural que presentarán los bebés con 2 mutaciones *CFTR* y test del sudor normal o en el límite, para poder proporcionarles educación, consejo, tratamiento y seguimiento adecuados.^[6]
- La "carga" de los falsos positivos por TIR positiva debe ser considerada en la planificación del programa de cribado neonatal^[7]

2. Protocolo acordado. Estimación de casos

La Comisión de Cribado Neonatal, en su reunión de 23 de junio de 2008 propuso la siguiente estrategia:

Determinación de Tripsinogéno Inmunoreactivo (TIR) en muestra inicial de bebés recién nacidos con 48 horas de vida. Las muestras son positivas con concentraciones de TIR superiores a 65 ng/ml. Dichas muestras positivas se pasan a estudio genético con el Kit de 32 mutaciones de Abbot que alcanza el 83 % de los alelos mutantes FQ en la población del País Vasco, cumpliendo así las recomendaciones europeas que indican que el estudio genético debe ser capaz de identificar al menos el 80% de las mutaciones, lo que supone identificar al menos una mutación en el 96% de los pacientes.

El porcentaje de falsos negativos con esta estrategia es del 3.4% debido a niveles bajos de TIR en el primero de los análisis.

ESTIMACIÓN DE CASOS:

Cuadros de resultados posibles

Análisis TIR	Resultado	Nº casos/año	Nº RN/año
	+	200	20.000
	-	19.800	

Estudio Genético	Prueba sudor	Nº casos/año	Tasa
positivo (2 mutaciones)	6	Confirmación diagnóstica (a)	6
portador (1 mutación)	11	Prueba necesaria (b)	11
negativo	183	Algunos casos (c)	4
Total	200	Total	21

RN:bebés recién nacidos

(a) Algunos programas aceptan el diagnóstico de FQ con TIR elevado y 2 mutaciones sin necesidad de realizar el test del sudor, estrategia no aceptada por la Cystic Fibrosis Foundation. No es necesario hacerlo en los casos de 2 mutaciones, pero se puede realizar como confirmación diagnóstica.

(b) Se realiza para discernir si son portadores sanos o son personas enfermas.

(c) En algunos casos se puede realizar por dar un valor muy alto en el análisis TIR.

C.- PROCEDIMIENTO DEL CRIBADO NEONATAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

1. Justificación y descripción de los pasos del cribado, valores analíticos. Protocolo acordado en la CAPV, algoritmo y diagnóstico final.

El cribado neonatal de la fibrosis quística

El cribado neonatal es un "screening", no un test diagnóstico, que identifica tan solo RN con riesgo de FQ. Un screening positivo basado en una hipertripsinogenemia permanente y la detección de dos mutaciones del gen CFTR debe seguirse de un test

diagnóstico, el test del sudor, para confirmar el diagnóstico. El cribado de la FQ se basa en la determinación del TIR, y el diagnóstico en el test del sudor.

No siempre se puede realizar un diagnóstico de certeza y el cribado se enfrenta a situaciones "borderline" con 1 ó 2 mutaciones y valores de Cloro en sudor no claramente patológicos que obligan a un seguimiento personalizado con protocolos especiales. Son las llamadas FQ atípicas.

Por tanto los marcadores analíticos para el cribado de la enfermedad son:

1.-El TIR (Tripsinógeno Inmunorreactivo)

Habitualmente está aumentado en el recién nacido con FQ. Expresa la obstrucción de los conductos pancreáticos con reflujo de la tripsina a la sangre.

Los valores de TIR se normalizan cuando se produce la destrucción de los acinis, habitualmente hacia los 6 meses.

El cribado de la FQ se basa en el estudio de TIR

Estudio del tripsinógeno inmunorreactivo

El TIR se cuantifica en la misma muestra de sangre obtenida por punción en el talón que se recoge en el papel de filtro para el cribado endocrinometabólico neonatal del HC, PKU y MCAD a las 48 horas de vida y el método analítico utilizado es el Auto DELFIA.

Aproximadamente el 0.5% de los RN tienen unos niveles de TIR por encima del valor de corte, pero menos del 10% de ellos tendrá la enfermedad.

Los valores del TIR disminuyen pasadas las primeras semanas de vida por lo que se debe tener muy en cuenta la edad del paciente, tanto que se recomienda utilizar valores de corte específicos para cada edad.

El TIR en muestras muy precoces y en RN con íleo meconial con FQ puede ser negativo, y por el contrario podría elevarse en RN prematuros, con asfixia perinatal o de raza negra sin FQ. Hay un aumento significativo, doble riesgo de TIR elevado, entre los RN afroamericanos y entre los norteafricanos residentes en Europa en relación con la población general a pesar de una significativa menor incidencia de FQ entre ellos (1/17.000), lo que podría tener una base genética común.

A pesar de estas consideraciones no se recomienda una estrategia especial para los prematuros y recién nacidos enfermos. Sin embargo puede ser útil registrar la raza del RN para poder relacionarlo con posibles desviaciones de los resultados analíticos.

Los valores de corte a las 48 horas de vida se pueden establecer de distintas maneras: un valor absoluto, habitualmente 60-65 ng/mL aunque se pueden aceptar valores de hasta 90-105ng/ml, o un valor cambiante en función de los resultados obtenidos en un período de tiempo determinado que puede ser un día o un mes aceptando como patológicos los valores superiores al P90, P95 ó 98 para ese período.

Los portadores de una sola mutación del CFTR (heterocigotos) presentan unos valores de TIR significativamente superiores a los no portadores, aunque en la mayor parte de los casos dentro de rango. Esta diferencia es mayor en los portadores de mutaciones con insuficiencia pancreática. Se estima que el TIR solo detecta aproximadamente el 1.5% de los heterocigotos.

2.-El reconocimiento de las mutaciones del gen CFTR

Aunque la FQ es un defecto genético único, existen numerosas posibles mutaciones en el gen. El gen FQ se localiza en 7q 31,3 es decir en el cromosoma 7, brazo largo, región 3, banda 1,3, y su expresión está restringida a las células epiteliales exocrinas.

La frecuencia de las distintas mutaciones es distinta en las diferentes partes del mundo, por lo que cada programa de cribado basado en el estudio del DNA deberá conocer las mutaciones más frecuentes en su país para elegir el panel ideal.

Como ya se ha dicho, hasta la fecha han sido identificadas más de 1.500 mutaciones. El uso de un panel amplio de mutaciones aumenta la sensibilidad del test y la predicción de la FQ pero a costa de aumentar el número de portadores identificados.

Estudio de las mutaciones del gen CFTR

Después de identificar un valor del TIR anormal en una muestra de sangre obtenida a las 48 horas de vida, la mayoría de los programas de cribado realizan ya un estudio del DNA en la misma muestra para identificar las mutaciones seleccionadas del gen CFTR (estrategia TIR/DNA), y otros repiten el TIR en una segunda muestra de sangre hacia las dos semanas de vida (estrategia TIR/TIR) antes de realizar el estudio genético.

El estudio del DNA puede limitarse a la mutación más frecuente, la F508del, o seleccionar un panel con las mutaciones más frecuentes en la región, lo que permite reconocer la mayor parte de las mutaciones estudiando sistemáticamente más de 30 posibles mutaciones. El objetivo de la estrategia elegida sería evitar los falsos negativos con el menor número posible de falsos positivos.

El estudio genético en España exige el consentimiento informado de la familia (LEY 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica) lo que obliga a una detallada información del estudio, y la firma del consentimiento podría recogerse en el mismo cartón con la muestra de sangre.

La sensibilidad del cribado varía fundamentalmente en función de la estrategia utilizada alcanzando en el mejor de los casos al 99% de los enfermos FQ, y aceptándose un 3-5% de falsos negativos.

A pesar de las 32 mutaciones estudiadas es posible que en un enfermo FQ con TIR elevado no se detecte ninguna mutación, es decir se podría considerar como un falso negativo. Para intentar reducir los falsos negativos algunos programas utilizan un "fail-safe" protocolo que acepta como positivo un test de cribado si el TIR a las 48 horas es muy elevada (superior a 100 ng/ml) o se mantiene elevado en muestras sucesivas durante el primer mes de vida a pesar de un estudio genético negativo de las 32 mutaciones estudiadas, y se determinaría el diagnóstico con un test del sudor.

3.-Diagnóstico de la FQ: Test del Sudor

El "Test del sudor" sigue siendo el método diagnóstico principal de la FQ.

Un resultado positivo del cribado (TIR elevado y 2 mutaciones) debe ser confirmado mediante el test del sudor. Algunos programas aceptan el diagnóstico de FQ con TIR elevado y 2 mutaciones sin necesidad de realizar el test del sudor, estrategia no aceptada por la *Cystic Fibrosis Foundation*.

Las células secretoras de las glándulas sudoríparas de los individuos sanos producen una secreción isotónica que en su curso por el conducto excretor, impermeable al agua, se va haciendo más hipotónica. La secreción de las glándulas sudoríparas de los pacientes con FQ es isosmolar, igual que en los sujetos sanos, pero en los pacientes con FQ la secreción es más escasa y la impermeabilidad del conducto excretor al ión cloro hace que su concentración aumente en el sudor.

En el test del sudor se estimula la producción de sudor por iontoforesis con pilocarpina y se recoge en un colector (Macroduct) o en otro soporte para su procesamiento. (La iontoforesis es un método terapéutico que consiste en la introducción de distintos medicamentos en los tejidos por medio de corrientes eléctricas). De momento ni la conductividad del sudor ni su osmolalidad deberán usarse para diagnosticar la FQ, aunque en un futuro podrían aceptarse.

Para garantizar una buena muestra de sudor se recomienda que el RN tenga al menos 2 semanas de vida y un peso superior a los 2 Kg. El *Clinical and Laboratory Standards Institute* de los EEUU permite realizar un test del sudor a partir de las 48 horas de vida.

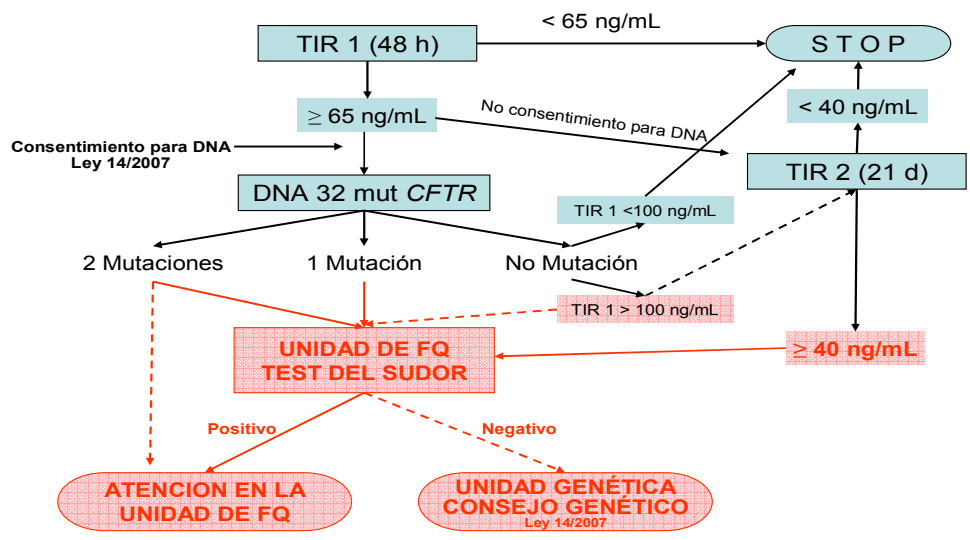
Protocolo de Cribado Neonatal de Fibrosis Quística en la CAPV

La estrategia francesa, similar a la de otros países (J.Pediatr 2008;153:228-33) adaptándola a nuestro Programa de Cribado sería de la siguiente manera:

Las muestras de sangre en papel de filtro se obtienen a las 48 h de vida. Se recogerá la firma del consentimiento informado exigido por la legislación española para los estudios genéticos que también quedará registrada en el reverso del papel de filtro. El protocolo de cribado tiene tres fases. En primer lugar se mide el TIR, y cuando el valor del TIR sea superior al valor de corte a las 48 horas de vida (65ng/ml), el DNA se analiza en la misma muestra, usando un panel de 32 mutaciones. Los RN con 1 ó 2 mutaciones identificadas son referidos inmediatamente a la Unidad de Fibrosis Quística de Referencia para realizar el test del sudor y una evaluación clínica. Si no se encuentra ninguna mutación o la familia no acepta el estudio del DNA se ofertaría una nueva determinación del TIR a las 3 semanas de vida. Si el valor de esta segundo TIR fuera superior 40 ng/ml (valor de corte para esa edad) el niño será referido para realizar un test del sudor.

El diagnóstico o no de una FQ corresponde a los centros de seguimiento y se realizará según sea el resultado del test de sudor, positivo, intermedio o negativo.

PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA FQ EN LA CAPV



EN AZUL: FASE DE CRIBADO

EN ROJO: FASE DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

A partir de J.Rodríguez-Alarcón Gómez

2. Laboratorio: estrategia propuesta, aparataje y reactivos, controles externos de calidad

La Unidad de Química Clínica del Laboratorio Normativo de Salud Pública es la Unidad Central y la responsable de los análisis del programa de cribado neonatal.

Estrategia propuesta:

TIR/DNA : Determinación de Tripsinógeno Inmunoreactivo (TIR) en muestra inicial de recién nacidos con 48 horas de vida. Consideramos positivas las muestras con concentraciones de TIR superiores a 65 ng/ml. Dichas muestras se pasan a estudio genético con el Kit de 32 mutaciones de Abbot. Con ello se alcanza el 83 % de los alelos mutantes FQ en la población motivo del Programa, cumpliendo así las recomendaciones europeas que indican que el estudio genético debe ser capaz de identificar al menos el 80% de las mutaciones, lo que supone identificar al menos una mutación en el 96% de los pacientes. Con esta estrategia encontraremos un porcentaje de 3.4% falsos negativos

Aparataje:

Para la determinación del Tripsinógeno Inmunoreactivo (TIR) se empleará el equipo utilizado habitualmente DELFIA para otros cribados, con Kit de reactivos TIR. El estudio genético se realiza mediante un secuenciador de 4 capilares de Apply Biosystem ligado al kit de las 32 mutaciones de Abbot.

Controles externos del Laboratorio de Salud Pública:

Todas las técnicas de La Unidad de Química Clínica están acreditadas bajo la norma UNE EN ISO 15189 "Laboratorios Clínicos: Requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia" por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) que realiza auditorías de seguimiento anualmente.

3. Descripción de los procesos y actividades, incluyendo el consentimiento informado: estrategia, recursos humanos y coordinación.

A. Información a la mujer gestante de que se le va a ofrecer la realización de la "Prueba del talón" a su bebé recién nacido con el fin de detectar diversas patologías, entre las que se encuentra la FQ. Entrega del "Folleto informativo para la familia" .

Estrategia:

- a/** matronas de Atención Primaria, durante los cursos de preparación al parto en el tercer trimestre de la gestación;
- b/** maternidades privadas donde se realizan partos.

Recursos:

- a/** Se realizarán cursos de formación a matronas, preparados y coordinados por la Subdirección de Atención Primaria de Osakidetza;
- b/** Curso de formación a enfermería de plantas de obstetricia de maternidades públicas y privadas, preparados y coordinados por el Servicio de Formación Continua de la Subdirección de Calidad de Osakidetza, junto al coordinador del programa de cribado neonatal de la Dirección de Salud Pública;
- c/** Ampliación del folleto informativo plegable actual del programa de cribado neonatal, para entregar a las mujeres gestantes, con traducción a los idiomas previstos en el Plan de Inmigración, realizado por el Coordinador del Programa de Cribado Neonatal de la Dirección de Salud Pública.

- B. Información a la mujer puérpera** del Programa de cribado neonatal, entrega de nuevo del "folleto informativo para la familia" y la solicitud del permiso para la realización del estudio genético (**Consentimiento / Disentimiento informado**, Anexo 2 y reverso de la tarjeta de papel). El pediatra cuando realiza la exploración del niño preguntará a los padres si tienen alguna duda con relación al cribado de la enfermedad de la que previamente les habrá informado el personal sanitario, debiendo firmar el documento de Consentimiento / Disentimiento Informado preferiblemente ya en ese momento, tanto los padres o el representante legal como el testigo.
- C. Extracción de la muestra** de sangre del bebé en presencia de la madre y tomando pecho, a ser posible. Se realizará a partir de las 48 horas cumplidas de vida del bebé, antes del alta hospitalaria, para los casos de peso \geq 1.500 g y de gestación \geq 33 semanas, en todas las maternidades públicas y privadas. En los demás casos se realiza según los protocolos previamente acordados¹. La extracción la realiza el personal de enfermería de las maternidades.
- D. En caso de no desear** la madre o representante legal del bebé la realización de la prueba, firma el documento denominado "**Disentimiento informado**" (Anexo 1). La información y el requerimiento de la firma del documento lo realiza el/la pediatra coordinador, responsable del programa de cribado.
- E. Remisión de las muestras a las Secretarías** de las Áreas-Base, donde se introducen los datos de los bebés y sus madres en la aplicación informática. Los datos del bebé, de la madre y posteriormente los resultados de las analíticas realizadas se introducen en una aplicación informática específica. Dicho fichero informático, propiedad del Departamento de Sanidad (**Registro de Recién Nacidos de la CAPV**), está oficialmente declarado en el BOPV y garantiza la confidencialidad de los datos contenidos en él y el uso exclusivo de los mismos para los fines del programa. Este proceso se realiza el mismo día en que se extrae la muestra de sangre en los hospitales públicos. En el caso de las maternidades privadas, éstas envían las muestras de sangre junto a los datos del bebé y su madre al hospital de referencia, para que los datos sean introducidos allí.
- F. Remisión de las muestras** desde las Secretarías de las Áreas-Base al **Laboratorio Normativo de Salud Pública**, a la Unidad de Química Clínica. El personal técnico y administrativo del Laboratorio de Salud Pública realiza un chequeo diario de las muestras recibidas en papel de filtro con los datos introducidos en la aplicación informática.
- G. El personal técnico del Laboratorio** de Salud Pública analiza las muestras y emite los resultados, que son validados por el/la jefe/a de la Unidad. En el caso de la FQ se determina el Tripsinógeno Inmunorreactivo (TIR). Se consideran positivas las muestras con concentraciones de TIR superiores a 65 ng/ml.
- H. Pauta ante casos positivos de TIR:**
Las muestras cuyo resultado exceda el valor límite prefijado por el Laboratorio y que se estima que sería un máximo de un 1% del total de las muestras, se catalogarán como "positivas" y se seleccionarán para estudio genético siempre y cuando se encuentre la firma del consentimiento en el reverso de la tarjeta de papel.
- I. En el caso de no consentimiento** para el estudio genético, el coordinador/a oferta la prueba alternativa que consiste en la extracción de una segunda muestra de sangre para realizar el análisis del TIR a las 3 semanas de vida del bebé. Si la familia no accede a la realización de la prueba alternativa, se tomará nota y firma de la persona responsable.

¹ Ver el apartado "Protocolos específicos por edad gestacional, peso y patologías cribadas" del Anexo 3.

- i. Si el resultado es negativo (valor inferior a 40 ng/ml), el coordinador/a informa del resultado, entregando a la familia un informe con los resultados de las pruebas.
- ii. Si el resultado es positivo (valor superior a 40 ng/ml), el coordinador/a informa del resultado y refiere a la familia a la Unidad de Referencia de la Fibrosis Quística (Hospital de Cruces) para la realización del test del sudor.

J. La secretaria de la Unidad Central del Laboratorio de Salud Pública informa a la secretaria del área base del resultado del estudio por correo electrónico y telefónicamente. Este coordinador/a actúa de la siguiente manera, según el resultado de la prueba:

- **2 mutaciones** genéticas. El coordinador/a informa del resultado y refiere a la familia a la Unidad de Referencia de la Fibrosis Quística (Hospital de Cruces). También informa por correo electrónico y por teléfono al jefe de la Unidad de referencia de la Fibrosis Quística de la remisión del caso y deja constancia de dicha remisión en la aplicación informática del programa.
- **1 mutación** genética. El coordinador/a informa del resultado y refiere a la familia a la Unidad de Referencia de la Fibrosis Quística (Hospital de Cruces). También informa por correo electrónico y por teléfono al jefe de la Unidad de Referencia de la Fibrosis Quística de la remisión del caso y deja constancia de dicha remisión en la aplicación informática del programa.
- **0 mutaciones** genéticas habiendo sido el valor inicial del TIR mayor de 100 ng/ml. El coordinador/a propone a la familia la realización de una segunda extracción de sangre para repetir el análisis de la TIR cuando el bebé cumpla las 3 semanas de vida.
 - a. Si el resultado del 2º TIR es negativo (< 40 ng/ml) informa del resultado a la familia y se da por terminado el cribado neonatal.
 - b. Si el resultado es positivo (>= 40 ng/ml) refiere a la familia a la Unidad de Referencia de la Fibrosis Quística (Hospital de Cruces). También informa por correo electrónico y por teléfono al jefe de la Unidad de referencia de la Fibrosis Quística de la remisión del caso y deja constancia de dicha remisión en la aplicación informática del programa.
- **0 mutaciones** genéticas habiendo sido el valor del TIR inicial menor de 100 ng/ml. se considera NEGATIVO y se da por terminado el cribado.

K. La Unidad de Referencia de la Fibrosis Quística de la CAPV, perteneciente al Servicio de Pediatría del Hospital de Cruces, asume la responsabilidad del seguimiento del caso detectado y realiza las pruebas diagnósticas de segundo nivel (test del sudor, etc.) Con los resultados establece el diagnóstico definitivo: paciente con FQ; paciente portador de FQ; recién nacido normal.

L. El jefe de la Unidad de Referencia de la Fibrosis Quística notificará en todos los casos con estudios genéticos o pruebas del sudor positivas, el resultado final, los datos de los estudios realizados y el diagnóstico definitivo al coordinador/a del programa de cribado neonatal del Laboratorio de Salud Pública. Éste/a introduce en la aplicación informática dicha información con constancia clara del diagnóstico definitivo y la fecha del mismo.

M. La Unidad de Genética del Hospital de Cruces realiza el consejo genético a las familias. Realiza los estudios genéticos familiares a ambos progenitores, a los hermanos/as y a otros familiares que pudieran estar afectados. Si ambos progenitores son portadores, oferta el diagnóstico prenatal para la futura descendencia de la pareja.

N. El seguimiento y tratamiento del caso se realiza por la Unidad de Referencia de la Fibrosis Quística en coordinación con el/la pediatra de cabecera.

D.- SEGUIMIENTO DE CASOS POSITIVOS Y PORTADORES

Participación del Hospital de Cruces en el Cribado Neonatal de la Fibrosis Quística. Unidad de Referencia; Servicio de Bioquímica; Consulta de Genética.

1- Hospital de Cruces- Servicio de Pediatría- Unidad de Fibrosis Quística

1. En el Servicio de Pediatría del Hospital de Cruces está reconocida actualmente la única Unidad de Referencia de Fibrosis Quística de la CAV. En el Contrato-Programa del Hospital de Cruces se establece su ámbito-supracomunitario. También está reconocida a nivel estatal por la Sociedad Española de FQ (www.fibrosisquistica.com).
2. La información a las familias en las que se haya detectado alguna mutación genética serán atendidos de forma inmediata en la Unidad de Fibrosis Quística y serán informados por alguno de los expertos en esta enfermedad.
3. A todos los RNs a los que se identifique 1 o 2 mutaciones se les practicará un test de sudor para confirmar el diagnóstico y una extracción de sangre periférica para repetir el estudio genético y validar los resultados obtenidos en gota seca.
4. Se informará también al Pediatra de Atención Primaria a cuyo cargo está el RN de todo resultado positivo.

2- Hospital de Cruces- Servicio de Bioquímica.

El Consenso Europeo de FQ al igual que el correspondiente a la Cystic Fibrosis Foundation (EEUU) hace especial hincapié en que el test de sudor debe realizarse siguiendo la siguiente metodología: recogida del sudor mediante el método de Gibson y Cooke o Macroduct y posterior determinación de la concentración de cloro mediante clorímetro de micromuestras ("método culombimétrico"). Esta técnica en la CAPV sólo está disponible en el Hospital de Cruces.

3- Hospital de Cruces- Consulta de Genética.

1. Los pediatras de la Unidad de FQ derivarán a la Consulta de Genética a todas las familias en las que los estudios genéticos sean positivos para asesoramiento y/o consejo genético.
2. Se realizarán los estudios genéticos familiares a ambos progenitores, a los hermanos y a otros familiares que pudieran estar afectados en la Sección de Inmunología.
3. En el caso de que los dos progenitores sean portadores de FQ, se ofrecerá la posibilidad de diagnóstico prenatal, ya que el riesgo de tener hijos con FQ es alto (25%). Esta prestación sanitaria se realiza actualmente en todas las familias de riesgo.

ANEXO 1

DISENTIMIENTO INFORMADO SOBRE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS

ÁREA BASE

A. INFORMACIÓN:

- La prueba se realiza a los 2 días de nacer, con una muestra de sangre del talón del bebé.
- Con el análisis de sangre se buscan cuatro enfermedades: la fenilcetonuria, el hipotiroidismo congénito, la deficiencia de Acil CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) y la fibrosis quística. Normalmente, no dan síntomas al principio, por lo que pasan desapercibidas. Su diagnóstico precoz, mediante esta prueba, evita que se produzca retraso mental grave en las dos primeras, muerte súbita en el caso de la tercera y una mejora significativa en la evolución de la última enfermedad, retrasando la aparición de complicaciones y disminuyendo la gravedad de las mismas.
- Si el bebé tiene alguna de esas enfermedades y no se detecta pronto, cuando ya da síntomas es tarde para evitar el daño de forma adecuada.
- El tratamiento es muy eficaz y simple en el caso de las tres primeras enfermedades: en la fenilcetonuria consiste en controlar la dieta disminuyendo el contenido de un aminoácido (fenil alanina); en el caso del hipotiroidismo es la administración de hormona tiroidea; en la deficiencia de Acil CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) es evitar la situación de ayuno prolongado. En el caso de la fibrosis quística hoy en día no existe un tratamiento curativo, pero su diagnóstico precoz conlleva una mejoría de los síntomas de la enfermedad y una mejora de la calidad de vida del o la paciente.

Alternativas:

- No se conocen otras alternativas para la mejor prevención del daño causado por estas enfermedades.

B. RIESGOS Y COMPLICACIONES DE LA PRUEBA:

- La prueba no tiene riesgo, excepto la molestia derivada del pinchacito en el talón. Este sistema es el método habitualmente usado para obtener pequeñas cantidades de sangre en los bebés recién nacidos cuando se precisa realizar análisis. Su no realización en el momento adecuado (por ejemplo, demorando la decisión para pensarlo mejor), supone que el beneficio para el bebé que realmente tenga la enfermedad puede ser mucho menor o no tener ningún beneficio.

ANTE TODO ESTO DECLARO:

- Que **he sido informado/a** de las ventajas e inconvenientes de realizar o no las pruebas para el cribado neonatal de enfermedades congénitas (fenilcetonuria, hipotiroidismo, MCAD, fibrosis quística). También sé que en cualquier momento puedo revocar mi decisión.
- Que **he comprendido** la información recibida y se me ha respondido satisfactoriamente a todas las preguntas que he creído oportuno formular.

EN CONSECUENCIA, EN CALIDAD DE PADRE, MADRE, TUTOR, TUTORA (MARQUE lo que proceda)

D. / Dña. D.N.I.

DESEO QUE NO SE LE REALICE LA CITADA PRUEBA A MI HIJO/A

Nombre y dos apellidos del hijo/a

Fecha y lugar:

Firma:

Informó: D. /D^a en calidad de

(nombre y dos apellidos)

Fecha y lugar:

Firma:

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO/DISENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO GENÉTICO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

A. INFORMACIÓN:

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria que se presenta aproximadamente en uno de cada 5.000 bebés recién nacidos. Afecta a la digestión y a los pulmones y se manifiesta porque esos bebés no tienen una buena ganancia de peso y padecen frecuentes infecciones respiratorias.

El diagnóstico a través del cribado neonatal hace posible que los bebés con fibrosis quística sean tratados precozmente con una dieta de alto contenido energético, medicinas y fisioterapia. Dicho tratamiento temprano le ayudará a vivir una vida más larga y saludable.

Con este fin se obtendrá de su bebé una pequeña muestra de sangre para realizar una prueba con el fin de determinar si existen indicios relativos a la enfermedad. En el caso de que su bebé diera positivo en el primer análisis, será necesario realizar un segundo análisis, consistente en un estudio genético, para confirmar o descartar el resultado del primero. De ser así, éste se hará sobre la misma muestra de sangre que ya se obtuvo cuando estaba en la maternidad, antes del alta, por lo que no habrá que volver a extraer sangre de su bebé.

Somos conscientes de la inquietud que esta situación puede provocarle, por lo que en caso de precisar un segundo análisis, los resultados se los notificaremos en cuanto se produzcan. En algunos casos se necesitan otras pruebas diagnósticas adicionales para llegar al diagnóstico definitivo.

De acuerdo con lo establecido en la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, solicitamos su consentimiento, para el caso de que sea necesario el segundo análisis mencionado.

B. DECLARO QUE:

- He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.
- Se me ha comunicado que todos los datos genéticos que se generen de este estudio sólo serán utilizados con fines médicos y científicos, en beneficio del bebé.
- He sido informado/a de que se preservará la confidencialidad de las muestras según las regulaciones éticas y legales vigentes.
- He sido informado/a de que el uso y manejo de estos datos, se hará siguiendo los principios recogidos en la LEY 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.
- He sido informado/a por el médico/a de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.

EN CONSECUENCIA, EN CALIDAD DE PADRE, MADRE, TUTOR, TUTORA (MARQUE lo que proceda)

D. /D^a D.N.I.

SI

NO

DOY MI CONSENTIMIENTO PARA OBTENER UNA MUESTRA DE SANGRE DE MI BEBÉ, PARA REALIZAR UNA PRIMERA PRUEBA SOBRE LA FIBROSIS QUÍSTICA Y, EN EL CASO DE QUE FUERA NECESARIA, PARA REALIZAR UNA SEGUNDA PRUEBA GENÉTICA SOBRE LA MISMA ENFERMEDAD

Nombre y dos apellidos del hijo/a

Fecha y lugar:

Firma:

Informó: D. /D^a en calidad de

(nombre y dos apellidos)

Fecha y lugar:

Firma:





ANEXO 2 b

TARJETA DE RECOGIDA DE MUESTRA.

IZENA..... ZKA.....
 NOMBRE..... Nº.....







ABIZENAK.....
 APELLIDOS.....

 **Osakidetza**  **EUSKO JAURLARITZA**
GOBIERNO VASCO
 OSASUN SAILA
 DEPARTAMENTO DE SANIDAD

METABOLOPATIEN BILAKETA EGITARAUA
 PROGRAMA DE DETECCION DE METABOLOPATIAS

2011-11 Whatman 903® SN 120790

ENVÉS PARA FIRMAR

REF 10535077 Rev.1       Whatman GmbH
 Hahnstraße 3
 37586 Dassel
 Germany

LOT 6826908/81

TARJETA DE CRIBADO NEONATAL
No tocar los círculos. / No usar si está dañada.

Consentimiento para el cribado de Fibrosis Quística
 Después de haber sido informado, la persona abajo firmante,
 madre ó padre del niño.....

autoriza no autoriza

a los Facultativos responsables del cribado neonatal a realizar, si
 fuese necesario, un estudio genético.....

ANEXO 3

EL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL EN LA CAPV

Objetivo del Programa, organización, Areas-Base, Unidad Central, funciones del Coordinador de las areas-base y del Coordinador de la Unidad Central, Contrato-Programa, Protocolos específicos, Fichero de bebés recién nacidos, Estructura del Programa

Objetivo del Programa

Identificar precozmente y tratar a los individuos afectados de aquellas enfermedades congénitas que cumplen los criterios internacionales de inclusión en los programas de cribado neonatal. La intervención sanitaria adecuada, en el momento oportuno, reduce la morbilidad, la mortalidad y las discapacidades asociadas a dichas enfermedades.

Organización

El Programa consta de 4 Áreas-Base situadas en los hospitales de Cruces, Basurto, Donostia y Txagorritxu, más la Unidad Central, situada en el Laboratorio Normativo de Salud Pública, del Departamento de Sanidad de la CAPV.

Cada Área-Base dispone de un coordinador del Programa (pediatra neonatólogo), de una Secretaría y de la plantilla de enfermería de Obstetricia y Pediatría. Todos forman parte de la propia estructura del hospital.

La información generada en las Áreas-Base y los resultados de las analíticas realizadas en el Laboratorio se integran en una aplicación informática específica. Todas las Áreas están interrelacionadas mediante esta aplicación con acceso a través de la web y con permisos definidos según las funciones que realiza cada una de las personas del Programa.

El coordinador del hospital de Basurto es también la persona referente para las maternidades privadas de Bizkaia (en estos momentos son 3: Clínica San Sebastián, Clínica Virgen Blanca y Hospital San Fco. Javier; a partir de enero 2010 previsiblemente se incorporará la Clínica Quirón) y éstas envían al hospital de Basurto las muestras de sangre de los recién nacidos y los datos de filiación de los mismos y sus progenitores.

El coordinador del hospital de Donostia realiza el mismo cometido con las 3 maternidades públicas comarcales y las 3 privadas del Territorio Histórico de Gipuzkoa.

Funciones del Área-Base

Información

- El personal sanitario del hospital realiza la información y solicita el consentimiento a los padres y madres.
- El personal administrativo recoge los datos perinatales del recién nacido y sus progenitores y los introduce en la aplicación informática.

Muestreo

- Las muestras de sangre se extraen en el propio centro-maternidad.
- Se recogen los datos de identificación y perinatales.

- Cada Área-Base introduce los datos relativos a cada recién nacido en la aplicación informática.
- Los hospitales de referencia de Basurto y Donostia reciben las muestras de sus maternidades de referencia con los datos perinatales de los recién nacidos y los introducen en la aplicación informática.

Envío de muestras

- Diariamente se envían las muestras de las maternidades públicas comarcales y privadas a sus hospitales de referencia.
- Igualmente, las Áreas-Base envían diariamente las muestras a la Unidad Central, Laboratorio Normativo, para su análisis.

Pauta ante casos positivos

- La Unidad Central notifica por teléfono y por correo electrónico al coordinador del Área-Base correspondiente la existencia de un caso positivo en cuanto tiene conocimiento del mismo.
- El Área-Base se pone en contacto inmediato con la familia para notificárselo y solicitar una segunda muestra de sangre.
- El coordinador deja constancia en la aplicación informática del diagnóstico provisional.
- Una vez extraída, esta muestra se envía a la Unidad Central para su análisis.
- La Unidad Central vuelve a notificar el resultado de esta 2ª muestra al Área-Base.
- Si es positiva, el Área-Base cita de nuevo a la familia y el coordinador informa del resultado, de la enfermedad, de sus consecuencias y del tratamiento. También realiza consejo acerca de la descendencia futura.
- El coordinador introduce en la aplicación informática el diagnóstico definitivo de ese recién nacido y la fecha de instauración del tratamiento.

Funciones de la "Unidad Central":

Recepción de Muestras:

La Unidad Central realiza diariamente la recepción de las muestras que proceden de las 4 áreas base comprobando que coinciden con los datos perinatales de los recién nacidos introducidos en la aplicación informática en cada área base.

Realización de todas las analíticas incluidas en el Programa

Pautas ante casos positivos:

Notificación por teléfono y por correo electrónico al área base correspondiente de la existencia de un caso positivo en cuanto tiene conocimiento del mismo.
Petición de una segunda muestra para su análisis y notificación del resultado de ésta segunda muestra al área base correspondiente.

Introducción y comprobación diaria de resultados en la aplicación informática.

Control y distribución anual del papel utilizado para la obtención de las muestras de recién nacidos en las áreas base así como el utilizado por los Fenilcetonúricos detectados en el Programa.

Elaboración de la Memoria anual de Programa.

Funciones del coordinador de Área-Base

Coordinación del proceso de información a progenitores, de extracción de las muestras, de remisión a la Unidad Central, de notificación de casos positivos, de la derivación en su caso a la unidad especializada para diagnóstico definitivo e instauración del tratamiento procediendo a su registro en la aplicación informática.

Coordinación con otros servicios del hospital implicados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes detectados (Endocrinología, Metabolismo, Respiratorio etc.).

Coordinación con la enfermería del hospital para el buen funcionamiento del programa.

Responsabilización ante la Dirección de Salud Pública del cumplimiento de los indicadores y estándares del contrato-programa establecido con el hospital.

Funciones del coordinador de la "Unidad Central"

Coordinación del proceso de recepción de muestras de las Áreas-Base, de Introducción de resultados en la aplicación informática y de notificación de los casos positivos al Área-Base,

Coordinación de la Secretaría de la Unidad Central para el buen funcionamiento del Programa

Coordinación de la Memoria Anual del Programa

Responsabilización ante la Dirección de Salud Pública de los Indicadores de Calidad del Laboratorio que se reflejan en la Memoria anual del Programa.

Protocolos específicos por edad gestacional, peso y patologías cribadas

La estrategia adoptada en la CAPV es la de "extracción única", con dos especímenes de sangre de talón válidos para la detección precoz de Hipotiroidismo Congénito (HC), Fenilcetonuria (PKU), la deficiencia de Acil CoA deshidrogenada de cadena media (MCAD) y a partir de ahora de la FQ. Se debe garantizar la cobertura del 100% de los nacidos en el área de influencia.

Los protocolos que se han establecido a lo largo de los años de existencia del programa, así como las modificaciones habidas, se han realizado mediante informe previo del Consejo Asesor de Cribado Neonatal (integrado por los propios coordinadores del Programa) y posterior circular de la Dirección de Salud Pública en la que se insta su puesta en práctica en los hospitales.

Protocolo para bebés a término, con 2.500 g o más y sanos

En de mayo de 1998 se autoriza a las Áreas Base a efectuar las extracciones a los recién nacidos a las 48 horas de vida siempre que se garanticen todas y cada una de las condiciones siguientes:

- 48 horas de vida cumplidas del recién nacido,
- niño a término y sano,
- peso superior a 2.500g.

Recién nacidos préterminos leves

Posteriormente y después de un estudio piloto realizado, se establece el protocolo para los pretérminos leves.

- a. Los bebés tendrán una edad gestacional igual o superior a 33 semanas y un peso igual o superior a los 1.500 g.
- b. La extracción se realizará a las 48 horas de vida cumplidas.
- c. Las determinaciones son para las patologías incluidas en el programa.
- d. Los bebés deben estar sanos en el momento de la extracción.

Este protocolo coincide con el realizado a los recién nacidos a término y con peso igual o superior a 2.500g.

Protocolo para bebés con una edad gestacional inferior a 33 semanas o un peso inferior a los 1.500 g

De acuerdo con las decisiones tomadas en la reunión del programa de Metabolopatías del 13 de julio de 2000, el director de Salud Pública autorizaba a las Áreas Base a llevar a cabo el siguiente protocolo a partir del 1 de octubre de 2000:

- A.- 1ª extracción:
 - a los 5-7 días de vida
 - determinaciones: las patologías incluidas en el programa
- B.- 2ª extracción (independientemente del resultado de la 1ª determinación):
 - a los 14-16 días de vida
 - determinaciones: las patologías incluidas en el programa
- C.- Valoración de los resultados y comienzo del tratamiento en su caso.

Protocolos de cribado de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo

El Programa de Cribado de Enfermedades Endocrinometabólicas en la CAPV se inicia en los años 80 con la detección de la Fenilcetonuria y el Hipotiroidismo. El protocolo establecido para el cribado neonatal de dichas enfermedades consiste en:

Cribado de Fenilcetonuria:

El objetivo del cribado consiste en detectar los pacientes con la tasa de fenilalanina por encima de la línea de corte establecida (2'5 mg/dL). En la actualidad se emplea para el análisis se emplea la espectrometría de masas en tandem, valorando en los casos con hiperfenilalaninemia la tasa de tyrosina en esa misma muestra. En todos los casos que excedan la línea de corte se procederá a la repetición del análisis con la misma técnica (gotas de sangre en cartón de muestreo) para confirmación del resultado. Tras dicha confirmación se contactará con los especialistas en Metabolismo para proceder de acuerdo con sus indicaciones, terminándose aquí el proceso de cribado. Los diagnósticos provisional y definitivo, los procedimientos empleados para su estudio y el seguimiento, a cargo de los especialistas, quedarán reflejados en el registro.

Cribado de Hipotiroidismo:

La detección del hipotiroidismo se realiza a partir de la determinación de TSH y de T4 total considerando cribado positivo la TSH por encima de la línea de corte (10'0 µU/mL) y/o la T4 total por debajo de la línea de corte (6'0 µU/mL). En todos los casos que excedan las líneas de corte se procederá a la repetición de ambos análisis con la misma técnica (gotas de sangre en cartón de muestreo) para confirmación de los resultados. Tras dicha confirmación se contactará con los especialistas Endocrinólogos para proceder de acuerdo con sus indicaciones, terminándose aquí el proceso de cribado. Cuando en el primer análisis se constaten desviaciones importantes, a criterio del Coordinador, puede ser deseable avisar directamente a Endocrinología a fin de acortar los tiempos de actuación. Los diagnósticos provisional y definitivo, los procedimientos empleados para su estudio y el seguimiento, a cargo de los especialistas, quedarán reflejados en el registro.

Protocolo para bebés gemelares del mismo sexo de edad gestacional igual o superior a 33 semanas y un peso igual o superior a 1.500 g.

- 1ª extracción:
 - a las 48 horas de vida cumplidas
 - determinaciones de TSH, T4 total, fenilalanina y acilcarnitinas en papel filtro
- 2ª extracción (independientemente del resultado de la 1ª extracción):
 - a los 14 días de vida

- determinación de TSH

Protocolo para el cribado neonatal de las enfermedades derivadas de la beta oxidación de los ácidos grasos y en concreto la deficiencia de Acil Co deshidrogenasa de cadena media (MCAD).

1ª extracción :

- a las 48 horas de vida cumplidas
- determinación de TSH, T4 total, Fenilalanina, Tirosina, C8,C10,C16 en papel de filtro

2ª extracción (ante cualquier valor elevado de las acilcarnitinas C8,C10 y C16):

- determinación de C8,C10 y C16 en papel filtro
- determinación de acilcarnitinas en 200 µl de plasma, para lo que se congelará la muestra a la mayor brevedad posible
- determinación de acilglicinas en 1-2 ml de orina, para lo que se congelará la muestra a la mayor brevedad posible

Las muestras se envían desde cada Área-Base al hospital de referencia (Instituto de Bioquímica de Barcelona), con 2 kg de nieve carbónica. El Instituto de Bioquímica de Barcelona comunica los resultados a la Unidad Central del Programa (Laboratorio Normativo de Salud Pública) y al Área-Base correspondiente para su control y seguimiento.

VALORES DE CORTE PARA LOS RESPECTIVOS CRIBADOS*

DETERMINACIÓN	RESULTADO
ACILCARNITINAS	
C ₈	0'0 - 0'5 µ mol/L
C ₁₀	0'0 - 0'5 µ mol/L
C ₁₆	0'0 - 0'8 µ mol/L
P K U	
L-Fenil Alanina	0'0 - 2'5 mg/dL
Tyrosina	0'0 - 3'0 mg/dL
HIPOTIROIDISMO	
T S H	2'0 - 10'0 µU/mL
Tiroxina (T4)	6'0 - 20'0 µg/dL
T4 en < 2500 g	5'0 - 20'0 µg/dL

* Para muestras recogidas en papel de filtro. Datos: Laboratorio Normativo

Registro de recién nacidos de la CAPV

En este fichero se introducen los datos referentes a los recién nacidos y sus madres, junto con los resultados de las analíticas y los diagnósticos provisionales y definitivos de los casos positivos. La persona responsable es la Directora de Salud Pública, es la que garantiza y responde de la protección de estos datos.

a) Finalidad y usos previstos:

Recoger la relación de todas y todos los recién nacidos en la CAPV con el fin de establecer el control del cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en este momento y de posibles patologías en el futuro.

Recoger la relación de recién nacidos con alguna anomalía congénita y poder establecer el seguimiento de esos casos durante el primer año de vida. Realizar campañas de prevención sanitaria sobre natalidad y lactancia.

b) Personas o colectivos afectados:

Pacientes de asistencia primaria, especializada y hospitalaria de centros privados y públicos y facultativos declarantes.

c) Procedencia y procedimiento de recogida de los datos:

Los datos proceden de los hospitales, mediante encuestas o entrevistas, pruebas practicadas y documentación recogida.

d) Estructura básica del fichero:

Datos identificativos, de características personales y de salud.

e) Cesiones de datos:

A servicios públicos responsables de la producción de estadísticas (Eustat), a los Departamentos de Sanidad de otras Comunidades Autónomas, y a otros organismos públicos con competencia en materia sanitaria y a Osakidetza-Servicio vasco de salud.

f) Órgano responsable del fichero:

Dirección de Salud Pública de la Viceconsejería de Sanidad.

g) El servicio donde se pueden ejercitar los derechos de Acceso, Rectificación, Cancelación y Oposición:

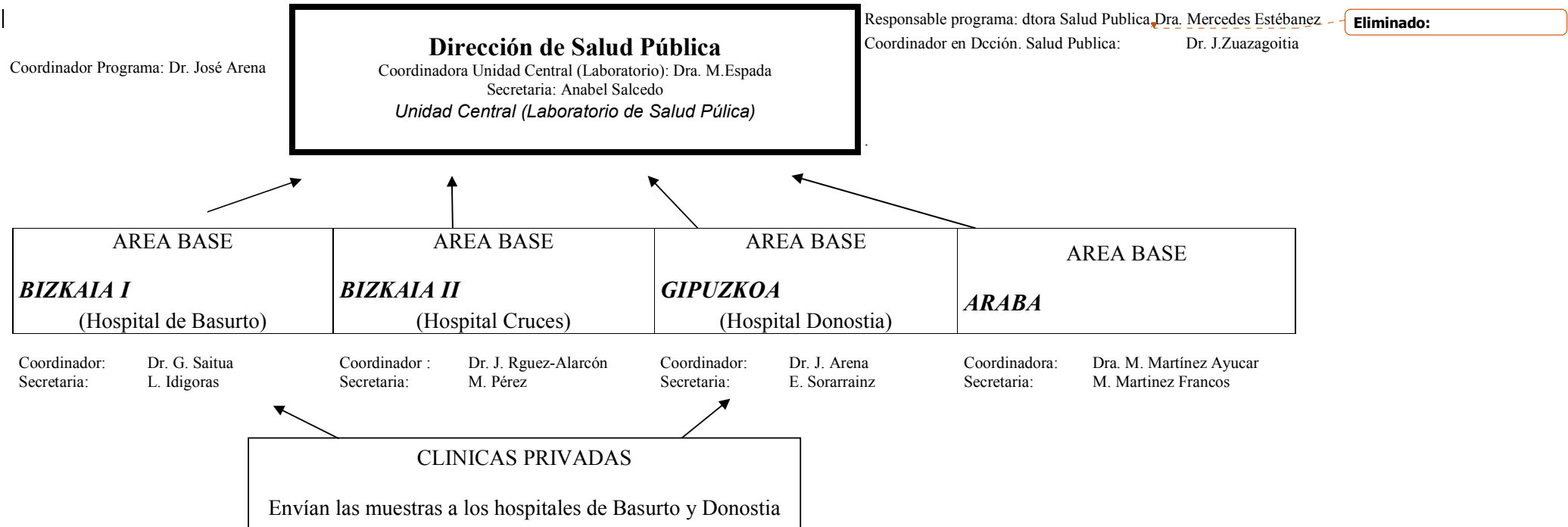
Departamento de Sanidad. Viceconsejería de Sanidad. Dirección de Salud Pública.

h) Nivel exigible respecto a las medidas de seguridad:

Nivel alto.



ESTRUCTURA DEL PROGRAMA



Responsable del Programa

Dra. Mercedes Estébanez, Directora de Salud Pública, Departamento de Sanidad
c/Donostia-San Sebastián, 1
01010 Vitoria-Gasteiz

Coordinador del Programa

Dr. José Arena, Hospital Donostia

Coordinador del Programa en la Organización Central de Osakidetza

Dr. Enrique Peiró

Coordinadora de la Unidad Central, Laboratorio de Salud Pública

Dra. Mercedes Espada
c/ M^a Díaz de Haro, 60
Bilbao

Coordinador en la Dirección de Salud Pública

Dr. Juan Zuazagoitia, responsable de Promoción de la Salud
c/Donostia-San Sebastián, 1
01010 Vitoria-Gasteiz

Coordinador del Area Base Bizkaia I (Hospital de Basurto)

Dr. Gabriel Saitua

Coordinador del Area Base Bizkaia II (Hospital Cruces)

Dr. Justino Rodríguez-Alarcón

Coordinador Area Base Gipuzkoa (Hospital Donostia)

Dr. José Arena

Coordinadora Area Base Araba (Hospital Txagorritxu)

Dra. Mercedes Martínez Ayucar

F.- BIBLIOGRAFIA

- 1-Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL, et al. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics* 2004;113:1573-81.
- 2-Centers for Disease Control and Prevention. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR* 2004;53(No. RR-13): all issue.
- 3-Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting GR. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001;5121-88.
- 4-Ahmed N, Corey M, Forstner G, et al. Molecular consequences of Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (*CFTR*) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut* 2003;52:1159-64.
- 5-Parad RB, Comeau AM, Dorkin HL, et al. Sweat testing newborn infants detected by cystic fibrosis newborn screening. *J Pediatr* 2005 Sep;147(3 Suppl):S69-72.
- 6-Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and *CFTR*-related diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:498-503.
- 7- Giusti R, Badgwell A, Iglesias AD, and the New York State Cystic Fibrosis Newborn Screening Consortium. New York State Cystic Fibrosis Consortium: The First 2.5 Years of Experience With Cystic Fibrosis Newborn Screening in an Ethnically Diverse Population. *Pediatrics* 2007;119:e460-e467
- 8.-Farell Ph, Rosenstein B, White T, Accurso F, Castellani C. et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr* 2008;153:
- 9.-Grosse S, Boyle C, Botkin J, Comeau AM, Kharrazi M. Et al. Newborn Screening for Cystic Fibrosis. Evaluation of Benefits and Risks and Recommendations for State Newborn Screening Programs. *MMWR* October 15, 2004/53 (RR13);1-36
- 10.-Comeau AN, Parad R, Dorkin H, Dovey M, Gerstle R. Et al. Population-Based Newborn Screening for Genetic Disorders When Multiple Mutation DNA Testing Is Incorporated: A cystic Fibrosis Newborn Screening model Demonstrating Increased Sensivity but More Carrier Detections. *Pdiatrics* 2004; 113: 1573-1581
- 11.-Munck A, Dhondt JL, Sahler C and Roussey M. Implementation of the French Nationwide Cystic Fibrosis Newborn Screening Program. *J Pediatr* 2008;153:228-233
- 12.-Tellería JJ, Alonso MJ y Blanco A. Cribado neonatal de la fibrosis quística *An Pediatr Contin* 2005;3:168-172
- 13.- Parad R, Comeau AM, Dorkin H, Dovey M, Gerstle R. et al Sweat testing infants detcted by cystic fibrosis newborn screening *J Pediatr* 2005;147:S69-S72
- 14.-LeGrys V, Yankaskas J, Quittell, Marshall B and Mogayzel P. Diagnostic Sweat Testing: The Cystic ibrosis Foundation Guidelines *J Pediatr* 2007;151:85-89
- 15.-Comeau AM, Accurso F, White T, Campbell P, Hoffman G, et al. Guidelines for Implementation of Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs: Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. *Pediatrics* 2007;119:495-518
- 16.- Parad R and Comeau AM. Diagnostic Dilemmas Resulting from the Immuno reactive Trysinogen Cystic Fibrosis Newborn Screening Algorithm. *J Pediatr* 2005;147:S78-S82