

## **Desde la emergencia en salud pública hasta el servicio de salud pública: las implicaciones de la evolución de los criterios de las pruebas de cribado neonatal**

Aunque el cribado neonatal ha sido una actividad de salud pública durante más de 40 años, los avances tecnológicos están empezando a reconfigurar estos programas<sup>1-3</sup>. En concreto, los estados han comenzado a emplear la espectrometría de masas en tandem (MS/MS), una tecnología que determina analitos metabólicos para la detección de docenas de enfermedades<sup>3-6</sup>. Un nuevo informe del American College of Medical Genetics (ACMG) comisionado por el Maternal and Child Health Bureau (MCHB) de la Health Resources and Services Administration (HRSA) ha propuesto que 29 enfermedades sean incluidas en un esquema uniforme de cribado neonatal de enfermedades, incluyendo enfermedades no metabólicas<sup>7</sup>. Como resultado de ello, varios estados se han desplazado hacia el nuevo esquema recomendado. Además, otros han propuesto buscar enfermedades como el síndrome del cromosoma X frágil y la distrofia muscular de Duchenne (DMD)<sup>8,9</sup>.

Sugerimos que estas propuestas de ampliar el cribado neonatal representan un cambio de paradigma de cómo se justifica el cribado neonatal. Las consecuencias de este cambio deben considerarse cuidadosamente. Por cribado neonatal, nos referimos a un sistema exhaustivo que empieza con la formación de los padres y del proveedor de salud y la recogida de una muestra con una mancha de sangre seca e incluye el seguimiento, el diagnóstico, el tratamiento y la evaluación; el cribado neonatal no es sólo una prueba de laboratorio<sup>2,10</sup>. La justificación histórica del cribado neonatal fue la prevención del daño terrible de los recién nacidos afectados mediante el tratamiento inmediato después del nacimiento, una respuesta urgente para evitar una posible emergencia de importancia en salud pública. Aunque el cribado neonatal para la mayoría de las enfermedades todavía evita muertes y discapacidad, el cribado de determinadas enfermedades bajo el nuevo paradigma puede suponer un beneficio inmediato menos dramático, además de beneficios más allá del recién nacido.

Justificamos que la selección de enfermedades para un cribado de base poblacional debería seguir los estándares de la salud pública basada en la evidencia, que incluye la valoración sistemática de la evidencia de efectividad empleando métodos estandarizados<sup>11,12</sup>. Por ejemplo, la United States Preventive Services Task Force (USPSTF) y la Task Force on Community Preventive Services desarrollan recomendaciones para quienes toman las decisiones basadas en las revisiones sistemáticas de evaluaciones de intervenciones, que incluyen las

valoraciones de la fortaleza de los diseños de investigación<sup>13,14</sup>. Un proceso basado en la evidencia comparable debería establecerse para el cribado neonatal, teniendo en cuenta la escasez de ensayos controlados aleatorizados y de estudios de base poblacional con resultados a largo plazo<sup>11</sup>.

### **HISTORIA DEL CRIBADO NEONATAL**

El cribado neonatal comenzó a principios de los años sesenta con una prueba para la fenilcetonuria (PKU) empleando gotas de sangre seca recogidas en tarjetas de papel de filtro<sup>3</sup>. El cribado neonatal de la PKU estaba justificado por la prevención de una discapacidad grave, ya que tan sólo unas semanas de retraso en el inicio de una dieta baja en fenilalanina podía dar lugar a una lesión neurológica irreversible<sup>15</sup>. En 1963, Massachusetts ordenó que todos los recién nacidos fueran estudiados mediante cribado de la PKU y otros estados pronto lo siguieron<sup>16,17</sup>. El cribado se hizo obligatorio debido a la preocupación de que los proveedores y los padres pudieran ser lentos a la hora de adoptar el cribado de forma voluntaria. Una justificación económica de la financiación pública del cribado de la PKU fue que la preventión del retraso mental resultaría en un ahorro presupuestario en la atención institucional<sup>18</sup>.

Durante los años sesenta y setenta, los estados empezaron a buscar otras enfermedades para las cuales se creía que se podían evitar resultados graves. El cribado de varias enfermedades metabólicas, incluyendo la galactosemia, la enfermedad de la orina de jarabe de arce y la homocistinuria, se inició en varios estados a finales de los años sesenta para evitar muertes durante el período neonatal<sup>3</sup>. Iniciado a finales de los años setenta, el cribado y el tratamiento precoz del hipotiroidismo congénito fue adoptado para evitar la discapacidad intelectual y, al igual que la PKU, se encontró que era rentable<sup>19</sup>. Algunas pruebas, incluyendo las de la deficiencia de la adenosina deaminasa en Nueva York y la de la deficiencia de alfa-1-antitripsina en Oregon, se introdujeron en los años setenta, pero posteriormente fueron retiradas porque los beneficios clínicos iniciales no resultaron aparentes<sup>20,21</sup>.

El cribado neonatal de la anemia de células falciformes (SCD) y otras hemoglobinopatías se introdujo en Nueva York en 1975, pero no fue ampliamente adoptado hasta después de una Consensus Development Conference en 1987<sup>22,23</sup>. La recomendación del cribado fue

basada en la evidencia de un ensayo clínico aleatorizado que demostró que la profilaxis antibiótica iniciada antes de los 6 meses de edad podría prevenir la mayoría de los casos de sepsis neumocócica en los niños con anemia de células falciformes<sup>24</sup>. El momento del tratamiento era menos urgente, pero el cribado neonatal se consideró la única forma de garantizar la identificación presintomática de los recién nacidos afectados. Coincidiendo con el cribado y las mejorías en el tratamiento, la mortalidad durante los tres primeros años de vida entre los niños con SCD se redujo, un éxito para la salud pública<sup>23</sup>.

El cribado de la anemia de células falciformes (SCD) y de otras hemoglobinopatías dio lugar a la detección y la descripción de múltiples enfermedades y sus variantes, aproximadamente con 50 variantes de portadores de hemoglobina identificados por cada caso de SCD detectado<sup>10</sup>. Los estados no describen las mismas variantes de hemoglobina. Algunas variantes son benignas, mientras que otras enfermedades se asocian con consecuencias leves o con evoluciones graves que no se pueden evitar con un tratamiento precoz. En la mayoría de los casos, se precisa una prueba de confirmación para diferenciar las variantes asintomáticas o las enfermedades leves de los cuadros clínicamente importantes<sup>10</sup>. Sin embargo, en otras enfermedades diferentes de la SCD, los resultados pueden no ser distintos con la detección precoz. Por lo tanto, el cribado neonatal de las hemoglobinopatías estableció un precedente para la detección y la descripción de múltiples enfermedades, sólo algunas de las cuales tienen una evidencia clara de beneficio si se tratan precozmente.

## **EVOLUCIÓN DE LOS CRITERIOS DEL CRIBADO NEONATAL**

En 1968 la Organización Mundial de la Salud (OMS) articuló los criterios para los programas de cribado poblacional que se centraron en los beneficios para la salud pública<sup>25,2</sup>. En 1975, el National Research Council publicó un informe que concluía que el cribado obligatorio se podía justificar sólo si prevendría la muerte u otros daños graves al individuo afectado<sup>16</sup>. Un informe de 1994 del Institute of Medicine confirmó este enfoque de los criterios de cribado neonatal, de acuerdo con la justificación tradicional de la emergencia en salud pública<sup>26</sup>.

En Estados Unidos, la potestad para determinar qué enfermedades se incluyen en los esquemas de cribado es de los estados, que emplean diversos criterios<sup>2,27</sup>. Algunos estados han llevado a cabo revisiones de la evidencia<sup>28,29</sup>. A nivel nacional, la USPSTF ha recomendado el cribado neonatal para tres grupos de enfermedades sobre la base de revisiones sistemáticas de la evidencia de la prevención de muertes y discapacidades: PKU, hipotiroidismo congénito y hemoglobinopatías<sup>30</sup>; no se han evaluado otras pruebas de cribado neonatal con muestras de sangre seca. No hay ningún proceso en marcha de revisiones basadas en la evidencia sobre el cribado neonatal en Estados Unidos, al contrario que el Reino Unido con su Health Technology Assessment Programme<sup>31</sup>.

En los últimos años, los padres, los grupos de defensa de los consumidores y los profesionales sanitarios han presionado para que se realice el cribado de más enfer-

medades. En 2000, una National Newborn Screening Task Force convocada por la American Academy of Pediatrics (AAP) y la HRSA pidió una lista estandarizada de enfermedades que debían ser estudiadas en todos los estados<sup>1</sup>. La HRSA posteriormente acordó con el ACMG proponer criterios y recomendar un esquema central de cribado<sup>7</sup>. El ACMG convocó a un grupo de expertos principalmente especialistas en enfermedades metabólicas y en el cribado genético bioquímico que desarrollaron un nuevo conjunto de criterios para los esquemas de cribado neonatal. Se distribuyó a los expertos y defensores disponibles un instrumento de encuesta basado en estos criterios, y se les pidió su opinión sobre el valor de estudiar hasta 84 enfermedades. Un primer informe con un esquema central recomendado basado principalmente en los resultados de la encuesta, además de los resúmenes de las enfermedades preparados por expertos en ellas, fue “aceptado” por el Secretary’s Advisory Committee on Heritable Disorders and Genetic Diseases in Newborns and Children en septiembre de 2004<sup>32</sup> y la HRSA hizo público el informe para ser comentado en marzo de 2005<sup>7</sup>.

Los criterios elaborados por el esquema del ACMG amplían la justificación del cribado neonatal más allá de la necesidad de detectar a los niños poco después del nacimiento con el fin de evitar su muerte o su discapacidad. Primero, los criterios incluyen una definición más amplia de los beneficios para el niño afectado. Incluyen todos los “resultados” y las “consecuencias negativas” que se pueden optimizar o prevenir. Además, se ofrecen los beneficios para las familias por un conocimiento oportuno de los riesgos de recurrencia y evitar la “odisea diagnóstica” asociada con el retraso del diagnóstico con mucho más peso que la prevención de la mortalidad. A continuación proporcionamos un análisis de las implicaciones del cambio hacia poner un mayor énfasis en beneficios más moderados y centrados en los padres e implicaciones para la deliberación de las políticas.

## **CRIBADO NEONATAL COMO UN SERVICIO DE SALUD PÚBLICA**

El cribado neonatal para enfermedades concretas se puede ofrecer a todos los recién nacidos bajo la autoridad de salud pública del estado o como un servicio clínico a discreción del proveedor o a demanda del consumidor<sup>17</sup>. Actualmente, varios laboratorios comerciales ofrecen un cribado suplementario de enfermedades no incluidas en los esquemas de cribado estatales<sup>6,33</sup>. Una decisión política de añadir una enfermedad al esquema de cribado en un estado significa que el estado asume la responsabilidad de garantizar el acceso a todos los componentes del sistema de cribado neonatal como un servicio de salud pública.

La decisión de proporcionar un servicio de salud pública a toda la población debería hacerse sobre la base de la evidencia de beneficio, riesgo y coste con la consideración completa de los recursos y prioridades públicas<sup>34</sup>. Tanto si el cribado neonatal universal está financiado públicamente como si el coste pasa a través de terceros que pagan o de los padres, hay que tener en cuenta las implicaciones en la asignación de los recursos y el coste de oportunidad de las próximas alternativas. La priorización también es importante cuando las agen-

cias de salud pública ofrecen otros servicios clínicos, como inmunizaciones y cribado del cáncer, a personas que de otra forma no pueden tenerlos.

Ofrecer el cribado como un servicio de salud pública puede estar justificado en términos de equidad o eficiencia<sup>35</sup>. Un argumento de equidad es la reducción de las disparidades en salud con el acceso uniforme a las pruebas de cribado, presuponiendo que la identificación precoz da lugar a una reducción de la muerte y la discapacidad. Este argumento es especialmente poderoso en los niños, que no pueden asumir la responsabilidad de su propia atención sanitaria. Los argumentos de eficiencia del cribado de base poblacional incluyen un coste promedio bajo, debido a la economía de escalas en la recogida de muestras y su análisis. Además, las autoridades de salud pública pueden garantizar el seguimiento de los resultados anormales de la prueba y de los diagnósticos y la recogida de datos de resultado para monitorizar y evaluar el cribado, para lo cual los laboratorios privados carecen de autoridad<sup>35</sup>.

Ni los argumentos de equidad ni los de eficiencia establecen un límite para que las pruebas puedan ser ofrecidas como un servicio de salud pública. El equilibrio entre los costes generados por los contribuyentes y los que pagan los programas de seguros y los beneficios recibidos por los individuos y sus familias deben ser considerados en relación con otros servicios. En el pasado, sobre la evidencia de la PKU y del hipotiroidismo congénito, se argumentaba que cada dólar gastado en el cribado neonatal ahorraría varios dólares en los costes de atención sanitaria evitados, pero con la expansión de los esquemas de cribado este argumento de rentabilidad puede ya no ser válido<sup>36</sup>. Los recursos podrían estar a expensas del acceso a otros servicios de atención sanitaria con un beneficio demostrado. Aunque el gasto en los programas de cribado neonatal, incluyendo las pruebas de laboratorio y el seguimiento, es relativamente modesto en Estados Unidos, con un total de 120 millones de dólares en el año fiscal de 2001<sup>27</sup>, esto no incluye la mayoría de los gastos generados por el sistema de atención sanitaria o el aumento del gasto por la ampliación de los esquemas de cribado.

Las decisiones políticas informadas sobre qué pruebas de cribado neonatal se ofrecen como un servicio de salud pública requieren valoraciones objetivas y multidisciplinarias de la evidencia. Un ejemplo es el cribado neonatal de la fibrosis quística (FQ), que no ha sido ampliamente adoptado porque no estaba claro que la detección precoz pudiera evitar un daño irreversible y devastador<sup>37,38</sup>. En noviembre de 2003, los CDC y la Cystic Fibrosis Foundation convocaron un grupo de trabajo al que se presentó la evidencia de una amplia gama de resultados, incluyendo beneficios nutricionales, beneficios cognitivos para los niños con riesgo nutricional y la reducción del retraso diagnóstico<sup>39-41</sup>. Una revisión posterior de la evidencia empleó un esquema que destacaba los resultados centrados en el paciente, como la evitación de hospitalizaciones<sup>42</sup>. El informe concluyó que “de acuerdo con la evidencia de un beneficio moderado y un bajo riesgo de daño, los CDC consideran que el cribado neonatal de la FQ está justificado”<sup>34</sup>. El informe también señaló que las decisiones políticas debían contrapesar los beneficios y los escasos recursos y otras prioridades públicas.

El informe sobre el cribado neonatal de la FQ también llamó la atención sobre el valor de minimizar el número de portadores detectados. En el modelo de cribado neonatal de la PKU, se establecen puntos de corte para maximizar la sensibilidad con el fin de evitar perder casos y un daño terrible. En el nuevo paradigma, los programas deben equilibrar las cifras de recién nacidos afectados que podrían no ser detectados y los recién nacidos que podrían tener un resultado de la prueba falsamente positivo o ambiguo, además de la magnitud del daño, si existe, que les ocurre a estos niños y a sus familias<sup>43</sup>.

Los posibles daños del cribado neonatal son la ansiedad de los padres como resultado de catalogar de enfermos a niños con cuadros leves y benignos, la mala comprensión del significado del estado de portador y los tratamientos innecesarios o incluso nocivos administrados a niños incorrectamente identificados con una enfermedad o a niños con una enfermedad leve o asintomática<sup>26</sup>. Una prioridad de investigación bajo el nuevo paradigma debería ser la evaluación del equilibrio entre riesgos y beneficios de estas enfermedades. Por ejemplo, no se han estudiado completamente las implicaciones de la identificación de los niños con variantes de la hemoglobina que son clínicamente benignas o leves o que son graves pero que no son tratables o no se benefician de un tratamiento precoz. También deben hacerse valoraciones cuidadosas de otras tecnologías de cribado como la MS/MS o el cribado basado en el ADN que pueden revelar la existencia de enfermedades o variantes cuyas implicaciones clínicas pueden ser escasamente comprendidas.

Hay que preparar sistemas de derivación, diagnóstico y tratamiento además de departamentos de salud estatal para manejar las cifras de niños derivados para cribado. Las derivaciones incluyen a niños no afectados con resultados positivos en el cribado, algunos de los cuales serán identificados como portadores de enfermedades genéticas, y a niños con resultados clínicos ambiguos. Un número elevado de estos niños podría saturar a los especialistas y complicar la solución de las necesidades de las familias de los niños afectados<sup>44</sup>. Aunque algunos estados garantizan que los niños identificados con el cribado neonatal tienen un acceso equitativo a los servicios necesarios, incluyendo los tratamientos dietéticos, no todos lo consiguen. Los estados no deben hacer obligatorio el cribado antes de implantar un programa exhaustivo para garantizar un seguimiento y un tratamiento adecuados<sup>35</sup>.

Cuando se toma la decisión política de realizar el cribado, el sistema de salud pública debería obtener datos sobre los resultados a corto y a largo plazo para evaluar la efectividad del cribado y las intervenciones. La investigación detectó en Wisconsin un daño inesperado por la exposición de niños pequeños con FQ a infecciones pulmonares, aparentemente como resultado de la exposición de lactantes asintomáticos a niños mayores en una sala de espera abarrotada<sup>45</sup>. Otra investigación sobre el cribado neonatal de la FQ disipó las preocupaciones sobre daños psicosociales<sup>46</sup>. Las lecciones aprendidas de estos estudios piloto deben ampliarse para garantizar resultados “más buenos que malos” del cribado neonatal<sup>47</sup>. La monitorización de los resultados es especialmente crucial para enfermedades en las que se espera que la magnitud del beneficio sea modesta.

Finalmente, la expansión de los esquemas de cribado neonatal estatales debería reabrir la cuestión de la toma de decisiones por parte de los padres. Permitir la elección de los padres incluye un espectro de abordajes, desde ofrecer información sobre la oportunidad de rechazar la prueba hasta requerir documentación sobre el permiso<sup>48</sup>. La 2000 National Newborn Screening Task Force recomendó que los padres fueran informados y que fueran capaces de rechazar la prueba, pero concluyó que no es obligada la documentación sobre el permiso<sup>1</sup>. Un informe de 2001 del AAP Committee on Bioethics recomendó que los estados reconsiderasen los procesos de consentimiento para las pruebas de cribado neonatal<sup>49</sup>. Además del cribado, el permiso de los padres se puede solicitar para la inclusión de los recién nacidos en bases de datos sobre el seguimiento de los resultados a largo plazo o para conservar muestras de manchas de sangre seca para su uso en investigación<sup>50</sup>.

Actualmente, 48 estados obligan al cribado neonatal bajo el argumento de emergencia de salud pública, para minimizar la posibilidad de casos perdidos y evitar la muerte y la discapacidad<sup>17</sup>. En los estados con programas de cribado voluntarios (Wyoming, Maryland y el District of Columbia), la inmensa mayoría de los padres eligen que se realice el cribado a sus recién nacidos. Aunque la mayoría de los estados (33 de 51) permiten a los padres decidir que no por motivos religiosos y algunos permiten a los padres hacerlo por cualquier motivo (13 de 51), muchos no informan a los padres de su derecho a hacerlo así<sup>27,51,52</sup>. Cuando el equilibrio entre beneficios y riesgos no es tan espectacular como para el hipotiroidismo congénito y la PKU, el argumento del consentimiento se hace más apremiante<sup>43</sup>. Se pueden establecer diferentes procesos de consentimiento para estas enfermedades. Por ejemplo, Massachusetts permite a los padres decidir un cribado opcional para la fibrosis quística y las enfermedades de la oxidación de los ácidos grasos (diferente de la deficiencia de acil CoA deshidrogenada de cadena media) después de comentar los riesgos y los beneficios<sup>28</sup>.

## VALORACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA Y CRIBADO NEONATAL AMPLIADO

Las propuestas actuales de un esquema central de cribado neonatal<sup>32</sup> comprenden ciertas enfermedades que pueden no cumplir los criterios tradicionales del cribado obligatorio. Aunque la detección de una serie de enfermedades de la oxidación de los ácidos grasos y otras que se estudian mediante MS/MS pueden evitar la mortalidad y la discapacidad, la evidencia es limitada<sup>31,53</sup>. Aunque las decisiones de cribado suelen tomarse sobre la base de una información incompleta<sup>54</sup>, es esencial realizar valoraciones sistemáticas basadas en la evidencia antes de decidir los cribados y recoger evidencia adicional después de completarlo. Debería realizarse una revisión sistemática de la literatura epidemiológica y científica, como las revisiones del Human Genome Epidemiology<sup>55</sup> (HuGE), para informar las decisiones sobre cribado y las prioridades de investigación.

Otras enfermedades que los expertos han propuesto como candidatas para el cribado neonatal incluyen la inmunodeficiencia combinada grave (SCID), el síndro-

me del cromosoma X frágil, la infección congénita por citomegalovirus (CMV), las enfermedades por almacenamiento lisosomal y la diabetes tipo 1. Se está llevando a cabo la investigación para desarrollar y valorar pruebas de cribado en manchas de sangre seca fiables para estas enfermedades. Además, hay que realizar estudios piloto para evaluar la salud, el desarrollo y otros resultados. El cribado de algunas de estas enfermedades, principalmente la SCID, probablemente cumple los criterios tradicionales del cribado obligatorio en cuanto a prevenir la muerte durante la época de lactante según los tratamientos existentes<sup>56</sup>. Para estas enfermedades, como la DMD, el síndrome del cromosoma X frágil y la diabetes tipo 1, la mejoría de los resultados en la primera infancia puede ser dependiente del desarrollo de nuevos tratamientos. Además, las alternativas al cribado neonatal universal, como ofrecer cribado como un servicio clínico más tarde en la infancia, tienen ventajas para la toma de decisiones de los padres y deben tenerse en cuenta.

Se necesitan revisiones basadas en la evidencia para informar a las decisiones políticas sobre cribado neonatal, incluyendo la valoración de los beneficios del cribado y las intervenciones, los riesgos y los costes, el desarrollo de la política y la evaluación del programa<sup>57</sup>. Las revisiones deben llevarse a cabo a nivel nacional y han de incluir expertos de una serie de disciplinas<sup>29</sup>. La revisión de la evidencia sobre la FQ patrocinada por los CDC fue realizada por un grupo de siete expertos, incluyendo clínicos con experiencia en la FQ, epidemiólogos, éticos, un director de programa de cribado y un economista<sup>34</sup>. Aunque tanto las revisiones basadas en la evidencia como las opiniones de los expertos son valiosas para informar las decisiones sobre el cribado, la opinión de los expertos no debería sustituir las valoraciones objetivas e independientes de la evidencia científica llevada a cabo empleando métodos estandarizados<sup>58</sup>. En concreto, aunque es importante consultar a los expertos que defienden el cribado ampliado, es esencial que un proceso de evaluación sea independiente de los conflictos de intereses. Las revisiones basadas en la evidencia creíbles pueden ser muy valiosas para obtener ayuda por parte de los responsables de la implementación de intervenciones de efectividad demostrada.

Pedimos que se establezca un proceso a nivel nacional que podría ofrecer valoraciones objetivas continuadas basadas en la evidencia científica de las pruebas de cribado neonatal existentes y que se proponen. Esto requiere el desarrollo de una agenda de investigación para identificar métodos y cuestiones de estudio que podrían proporcionar una evidencia relevante. Un ejemplo de un programa que ofrece revisiones sistemáticas objetivas es el programa de los Evidence-Based Practice Centers establecido por la Agency for Healthcare Research and Quality<sup>59</sup>. Los métodos y los criterios existentes pueden ser modificados para la evaluación del cribado y el tratamiento de enfermedades raras, puesto que raramente se dispone de ensayos controlados aleatorizados. Estas valoraciones deben ser interdisciplinarias y responder explícitamente a aspectos de la epidemiología, la economía y la ética. Además, es esencial que las organizaciones, ya sean públicas o privadas, que financian los estudios piloto de cribados incorporen las mismas consideraciones en sus diseños de estudios para ofrecer una

evidencia relevante para quienes toman las decisiones. No es suficiente demostrar la factibilidad técnica y la validez de una prueba de cribado.

## RETOS ACTUALES Y FUTUROS

Las deliberaciones para ampliar los esquemas de cribado proporcionan una oportunidad de modificar el modelo desarrollado hace cuatro décadas para la PKU. En concreto, las cuestiones del cribado voluntario y de la toma de decisiones informadas deben reabrirse. Se requerirían muchos más cambios si las enfermedades que se manifiestan más tarde en la infancia fueran seleccionadas de acuerdo con el "derecho a conocer" de los padres. Las encuestas y los grupos de interés sugieren que muchos padres apoyan el cribado de los recién nacidos para detectar estas enfermedades<sup>8,60</sup>. Por otro lado, existe un consenso profesional desde hace tiempo para no estudiar a los niños sobre enfermedades de inicio tardío<sup>49,57,61</sup>. Los aspectos éticos son menos graves para las enfermedades genéticas pediátricas que para las enfermedades de inicio en la vida adulta como la hemocromatosis hereditaria<sup>62</sup>. Sin embargo, la valoración de los beneficios para los padres de la reducción del retraso diagnóstico y el conocimiento del riesgo de recurrencia debería contraponerse a los aspectos éticos, los recursos y las prioridades, y hay que tener en cuenta alternativas al cribado neonatal patrocinado por el estado.

El cribado neonatal como un servicio de salud pública debe ser apoyado por un consenso social amplio. Los responsables, incluyendo quienes diseñan las políticas a nivel estatal, quienes pagan la atención sanitaria, hospitalares, clínicos, grupos de padres y el público, tienen que valorar la cuestión de qué enfermedades deberían incluirse en los esquemas de cribado neonatal además de los criterios empleados para decidir sobre los esquemas de cribado. Este proceso de desarrollo del consenso debería ser informado sobre valoraciones objetivas de la evidencia e incluso sobre cuestiones éticas<sup>57</sup>.

La expansión del cribado neonatal, si se considera que proporciona un buen valor económico (que es el significado de rentabilidad)<sup>36</sup>, debería acompañarse por la provisión de recursos adecuados para garantizar que se producen los buenos resultados. Hay que identificar las fuentes de financiación para cada componente del sistema, incluyendo el seguimiento, el diagnóstico, el tratamiento y los sistemas de información para monitorizar los resultados<sup>2,10</sup>. La formación de los padres y los proveedores y el reembolso adecuado por consejo genético y servicios de manejo de casos también son necesarios si el cribado neonatal debe ajustarse a lo que promete. Si el cribado neonatal merece hacerse, ciertamente merece hacerse bien.

## AGRADECIMIENTO

Los autores reconocen con agradecimiento las contribuciones de Steven M. Teutsch, MD, MPH, y Anne M. Comeau, PhD, para ayudar a centrar los argumentos de este artículo pero les absuelven de responsabilidades de ninguna de las conclusiones.

Exención de responsabilidad: los hallazgos y las conclusiones de este artículo son los de los autores y no representan necesariamente las opiniones de los Centers for Disease Control and Prevention o de los National Institutes of Health.

SCOTT D. GROSSE, PhD<sup>a</sup>, COLEEN A. BOYLE, PhD<sup>a</sup>,  
AILEEN KENNESON, PhD<sup>a</sup>, MUIN J. KHOURY, MD, PhD<sup>b</sup>,  
Y BENJAMIN S. WILFOND, MD, MPH<sup>c</sup>

<sup>a</sup>National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, Estados Unidos

<sup>b</sup>Office of Genomics and Disease Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, Estados Unidos

<sup>c</sup>Social and Behavioral Research Branch, National Human Genome Research Institute, and Department of Clinical Bioethics, Warren G. Magnuson Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, Estados Unidos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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;106:383-427.
2. Therrell BL Jr. U.S. newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century. *Mol Genet Metab*. 2001;74:64-74.
3. Levy HL, Albers S. Genetic screening of newborns. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2000;1:139-77.
4. Comeau AM, Larson C, Eaton RB. Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004;125:35-41.
5. Rinaldo P, Tortorelli S, Matern D. Recent developments and new applications of tandem mass spectrometry in newborn screening. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16:427-33.
6. National Newborn Screening and Genetics Resource Center. U.S. national screening status report [consultado 17/12/2004]. Disponible en: <http://genes-r-us.uthscsa.edu/nbsdisorders.pdf>
7. American College of Medical Genetics. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system-report for public comment [consultado 8/3/2005]. Disponible en: <http://mchb.hrsa.gov/screening>
8. Bailey DB Jr. Newborn screening for fragile X syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2004;10:3-10.
9. Parsons EP, Clarke AJ, Bradley DM. Developmental progress in Duchenne muscular dystrophy: lessons for earlier detection. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004;8:145-53.
10. Pass KA, Lane PA, Fernhoff PM, et al. U.S. newborn screening system guidelines II: follow-up of children, diagnosis, management, and evaluation—statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN). *J Pediatr*. 2000;137(4 Suppl):S1-46.
11. Brownson RC, Baker EA, Leet TL, Gillespie KN. Evidence-based public health. New York, NY: Oxford University Press; 2003.
12. Kohatsu ND, Robinson JG, Torner JC. Evidence-based public health: an evolving concept. *Am J Prev Med*. 2004;27:417-21.
13. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. Current methods of the *Pediatrics* volume 117, number 3, March 2006 927 US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med*. 2001;20(3 Suppl):21-35.
14. Briss PA, Brownson RC, Fielding JE, Zaza S. Developing and using the Guide to Community Preventive Services: lessons learned about evidence-based public health. *Annu Rev Public Health*. 2004;25:281-302.
15. Waisbren SE, Mahon BE, Schnell RR, Levy HL. Predictors of intelligence quotient and intelligence quotient change in persons treated for phenylketonuria early in life. *Pediatrics*. 1987;79:351-5.
16. National Research Council. Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Genetic screening: programs, principles, and research. Washington, DC: National Academy of Sciences; 1975.
17. Clayton EW. What should be the role of public health in newborn screening and prenatal diagnosis? *Am J Prev Med*. 1999;16:111-5.

18. Cunningham GC. Two years of PKU testing in California: the role of the laboratory. *Calif Med.* 1969;110:11-6.
19. US Congress, Office of Technology Assessment. Healthy children: investing in the future. Washington, DC: US Government Printing Office; 1988.
20. Hodes RM. Testing newborns for adenosine deaminase deficiency not cost effective. *N Engl J Med.* 1981;305:1530.
21. Wall M, Moe E, Eisenberg J, Powers M, Buist N, Buist AS. Long-term follow-up of a cohort of children with alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Pediatr.* 1990;116:248-51.
22. Consensus Development Conference. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *JAMA.* 1987;258:1205-9.
23. Olney RS. Preventing morbidity and mortality from sickle cell disease: a public health perspective. *Am J Prev Med.* 1999;16:116-21.
24. Gaston HH, Verter JJ, Wood G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 1986;314:1593-9.
25. Wilson JMG, Jungner G. Principles of screening for disease. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.
26. Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman NA, Motulsky AG, editores. Assessing genetic risks: implications for health and social policy. Washington, DC: National Academy of Sciences; 1994.
27. US General Accounting Office. Newborn screening: characteristics of state programs. Washington, DC: Government Printing Office; marzo 2003. Documento GAO-03-449 [consultado 17/12/2004]. Disponible en: [www.gao.gov/new.items/d03449.pdf](http://www.gao.gov/new.items/d03449.pdf)
28. Atkinson K, Zuckerman B, Sharfstein JM, Levin D, Blatt RJ, Koh HK. A public health response to emerging technology: expansion of the Massachusetts newborn screening program. *Public Health Rep.* 2001;116:122-31.
29. Grosse S, Gwinn M. Assisting states in assessing newborn screening options. *Public Health Rep.* 2001;116:169-72.
30. US Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 2.<sup>a</sup> ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1996.
31. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2004;8(12):1-121.
32. Advisory Committee on Heritable Disorders and Genetic Diseases in Newborns and Children: minutes of second meeting—Washington, DC, September 22-23, 2004 [consultado 17/12/2004]. Disponible en: <http://mchb.hrsa.gov/programs/genetics/committee/2ndmeeting.htm>
33. Save Babies Through Screening Foundation, Inc. Steps to get supplemental screening [consultado 17/12/2004]. Disponible en: [www.savebabies.org/NBS/snbs.php](http://www.savebabies.org/NBS/snbs.php)
34. Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, et al. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(RR-13):1-36.
35. Baily MA. Final report: fairness in the distribution of costs and benefits in newborn screening programs. HRSA contract 01-MCHB-70A with the Hastings Center, Garrison, NY: febrero 2003.
36. Grosse SD. Does newborn screening save money? The difference between cost-effective and cost-saving interventions. *J Pediatr.* 1996;128:168-70.
37. Holtzman NA. Routine screening of newborns for cystic fibrosis: not yet. *Pediatrics.* 1984;73:98-9.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Newborn screening for cystic fibrosis: a paradigm for public health genetics policy development: proceedings of a 1997 workshop. *MMWR Recomm Rep.* 1997;46(RR-16):1-24.
39. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics.* 2001;107:1-13.
40. Koscik RL, Farrell PM, Kosorok MR, et al. Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effect of early malnutrition. *Pediatrics.* 2004;113:1549-58.
41. Accurso FJ, Sontag MS, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S37-41.
42. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract.* 2004;17:59-67.
43. Wilfond BS, Gollust SE. Policy issues for expanding newborn screening programs: the cystic fibrosis newborn screening experience in the United States. *J Pediatr.* 2005;146:668-74.
44. Comeau AM, Parad R, Gerstle R, et al. Challenges in implementing a successful newborn cystic fibrosis screening program. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S89-93.
45. Kosorok MR, Jalaluddin M, Farrell PM, et al. Comprehensive analysis of risk factors for acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998;26:81-8.
46. Mischler EH, Wilfond BS, Fost N, et al. Cystic fibrosis newborn screening: impact on reproductive behavior and implications for genetic counseling. *Pediatrics.* 1998;102:44-52.
47. Farrell MH, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *J Pediatr.* 2003;143:707-12.
48. Wilfond BS, Parad RB, Fost N. Balancing benefits and risks for cystic fibrosis newborn screening: implications for policy decisions. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S109-113.
49. American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics. Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics.* 2001;107:1451-5.
50. Pelias MK, Markward NJ. Newborn screening, informed consent, and future use of archived tissue samples. *Genet Test.* 2001;5:179-85.
51. Mandl KD, Feit S, Larson C, Kohane IS. Newborn screening program practices in the United States: notification, research, and consent. *Pediatrics.* 2002;109:269-73.
52. Fant KE, Clark SJ, Kemper AR. Completeness and complexity of information available to parents from newborn-screening programs. *Pediatrics.* 2005;115:1268-72.
53. Leonard JV, Dezateux C. Screening for inherited metabolic disease in newborn infants using tandem mass spectrometry. *BMJ.* 2002;324:4-5.
54. Cunningham G. The science and politics of screening newborns. *N Engl J Med.* 2002;346:1084-5.
55. Khoury MJ, Little J. Human genome epidemiologic reviews: the beginning of something HuGE. *Am J Epidemiol.* 2000;151:2-3.
56. Lindegren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA, et al. Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(RR-1):1-29.
57. Burke W, Coughlin SS, Lee NC, Weed DL, Khoury MJ. Application of population screening principles to genetic screening for adult-onset conditions. *Genet Test.* 2001;5:201-11.
58. Wilfond BS, Nolan K. National policy development for the clinical application of genetic diagnostic technologies: lessons from cystic fibrosis. *JAMA.* 1993;270:2948-54.
59. Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence-based practice centers overview. Septiembre, 2004 [consultado 10/1/2005]. Disponible en: [www.ahrq.gov/clinic/epc](http://www.ahrq.gov/clinic/epc)
60. Campbell E, Ross LF. Parental attitudes regarding newborn screening of PKU and DMD. *Am J Med Genet A.* 2003;120:209-14.
61. American Society of Human Genetics, American College of Medical Genetics. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet.* 1995;57:1233-441.
62. Ross LF. Predictive genetic testing for conditions that present in childhood. *Kennedy Inst Ethics J.* 2002;12:225-44.