



ALEGACIONES AL BORRADOR DE LA CONSEJERIA DE SANIDAD, POR LA QUE SE REGULAN LAS ENFERMEDADES CONGENITAS ENDOCRINAS Y METABOLICAS OBJETO DE DETECCION PRECOZ NEONATAL



18 de agosto de 2022

Interpuesto por las Sociedades Pediátricas Científicas con ámbito en Castilla-La Mancha:

SPMYCM (*Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla-La Mancha*).

APapCLM (*Asociación de Pediatría de Atención Primaria de Castilla-La Mancha*).

SEPEAP (*Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria*).

Estando en tiempo de poder ofrecer alegaciones al Borrador presentado por la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha, por la que se regulan las enfermedades congénitas endocrinas y metabólicas objeto de detección precoz neonatal, en primer lugar nos congratulamos del esfuerzo que supone para la Administración Sanitaria las actuaciones que lleva a cabo en intervenciones relacionadas con el desarrollo de los programas dirigidos a la prevención de deficiencias congénitas o adquiridas.

Estas sociedades científicas, manifiestan su inquietud, transmitida por los pediatras que se encargan de promocionar, prevenir, mantener y mejorar la salud de otras enfermedades congénitas que todavía no están incluidas en el Catálogo de la Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha, como son la **ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME)** y la **INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE (IDCG)**, enfermedades graves que cuanto mayor tiempo pasa de su diagnóstico más gravedad infieren a los niños y las familias que las padecen y más sufrimiento expresan tanto a ellos como a la sociedad en su conjunto, y solicitan a través de esta alegación la valoración, en pro de la mejora de la atención sanitaria a nuestros menores, para ser incluidas en el catálogo definitivo.

Ambas patologías pueden incluirse juntas porque utilizan la misma tecnología, no se necesitan equipos diferentes para hacer el cribado de cada una de ellas, de forma similar a lo que ocurrió cuando se introdujo la espectrometría de masas en tandem, que permitió incluir múltiples patologías con poco coste adicional por patología. Así mismo ambas enfermedades cumplen con los requisitos adaptados de Wilson y Jungner (1968), que determinan la adecuación de incluir patologías en un cribado poblacional: alta morbimortalidad, intervalo asintomático inicial, disponibilidad de una metodología accesible y poco invasiva, beneficio de diagnóstico precoz, existencia de tratamientos curativos o eficaces y, finalmente, un análisis coste-beneficio favorable.

Para ello, les enviamos una exposición de motivos de ambas enfermedades y su pertinente soporte bibliográfico.

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME):

Numerosos especialistas en neuropediatría y singularmente los neurólogos y neuropediatras que constituyen el Consenso RET-AME, respaldan la inclusión de la Atrofia Muscular Espinal (AME) en el Cribado Neonatal a nivel nacional, motivo por los que nuestras sociedades a través de esta alegación suscribimos y solicitamos a la Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha su inclusión y abogamos por esta inclusión ya que el aspecto más determinante del coste efectividad de los tratamientos que hay que iniciar una vez diagnosticados los niños que atendemos es su inicio precoz.

La AME es una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva causada por una mutación bialélica del gen 5q *SMN1* (*Survival Motor Neuron 1*); el resultado es el déficit de la proteína de supervivencia de la neurona motora y una degeneración progresiva de las motoneuronas alfa del asta anterior de la médula, que provoca una debilidad y atrofia muscular progresivas. La causa más frecuente es la alteración del gen *SMN1*, localizado en la región cromosómica 5q13, que codifica la proteína SMN. El 95-98% de los pacientes presentan ausencia de homocigosis del gen *SMN1*, detectable por estudio molecular del exón 7 y que confirma genéticamente el diagnóstico de AME.

Por otro lado, el ser humano tiene un número variable de copias (de 0 a 8 copias) del gen homólogo *SMN2* en la misma región, que presenta algunas diferencias en sus nucleótidos con respecto al *SMN1*. Como consecuencia de estas diferencias se suprime el ensamblaje al exón 7 en la mayoría (60-90%) de los transcritos del *SMN2*, por lo que se produce una proteína completa y funcional sólo en bajo porcentaje (10-40%) según los distintos tejidos. El número de copias del gen *SMN2* es un indicador importante (aunque no absoluto) de la gravedad de la enfermedad, de forma que los pacientes con mayor número de copias pueden presentar con mayor frecuencia una forma menos grave de la enfermedad ya que poseen una mayor cantidad de proteína normal, aunque también se acompaña de discapacidad.

Actualmente se han aprobado por la EMA distintas terapias que aumentan los niveles de

proteína SMN, bien mediante el reemplazo del gen *SMN1* (onasemnogén abeparvovec), bien favoreciendo la inclusión del exón 7 en la transcripción del gen *SMN2* (nusinersen y risplam), reduciendo de esta forma la muerte neuronal y la atrofia muscular.

Los pacientes con 2 copias de *SMN2*, que en su mayoría desarrollarían una AME 1, tratados de forma presintomática con Zolgensma® (estudio SPR1NT), adquieren todos la sedestación a los 18 meses y el 80% de ellos dentro de los intervalos marcados por la OMS. El 93% adquirieron la marcha autónoma antes de los 24 meses, el 80% de ellos durante el intervalo de edad marcado por la OMS. Ningún paciente falleció o era dependiente de ventilación mecánica ni precisaba alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía. Por contra, los pacientes con AME tipo 1 tratados con Zolgensma® cuando ya presentaban síntomas (estudio STR1VE) solo adquieren la sedestación entre el 44 y el 64% de los casos, y solo 2 de 54 niños incluidos en el ensayo lograron caminar. Además el 32% necesitaron apoyo nutricional y el 18% requirieron ventilación asistida. Si no se ofrece ningún tratamiento ningún niño adquiere la sedestación y solo un 26% están vivos y sin necesidad de ventilación mecánica a los 18 meses.

Los pacientes con 3 copias de *SMN2*, que en su mayoría desarrollarían una AME tipo 2, tratados de forma presintomática con Zolgensma®, todos los pacientes logran permanecer de pie antes de los 2 años, y el 93% de ellos en el intervalo de edad marcado por la OMS. El 93% logran caminar antes de los 2 años, 70% dentro del intervalo marcado por la OMS. Ninguno de ellos murió ni precisó ventilación mecánica. Sin tratamiento, solo el 21% de los pacientes lograba permanecer de pie a los 24 meses. Pocos pacientes con AME tipo 2 tratados cuando ya presentan síntomas con nusinersen o risdiplam recuperan la marcha.

Aunque la AME es una enfermedad rara, representa la causa genética más frecuente de mortalidad infantil. Afecta a ambos sexos por igual, con una incidencia aproximada entre 1/6.000 y 1/10.000 nacidos vivos (aún a falta de un buen censo), y una frecuencia de portadores entre 1/40 a 1/60. El Registro de Pacientes de AME España de la asociación de pacientes FundAME incluye a 31 de mayo de 2021, 310 casos de afectados identificados en España; expertos clínicos estiman que el número de pacientes oscilaría entre 300 y 350. Sin embargo, la prevalencia estimada es de 1 a 2 casos por cada 100.000 habitantes, lo que haría la prevalencia estimada que fueran 950 casos. Es conveniente incidir en que actualmente gran parte de las enfermedades incluidas en el cribado propuesto, y entre ellas, el déficit de biotinidasa, tienen una prevalencia menor que la de la AME.

El aspecto más determinante del coste efectividad de los tratamientos que hay que iniciar una vez diagnosticados los niños que atendemos es su inicio precoz y esta medida está íntimamente ligada a cribado neonatal, ya iniciado en muchos países de nuestro entorno y nivel sanitario, permitiendo el inicio del tratamiento en el paciente asintomático lo que mejora de forma importante su pronóstico y calidad de vida, y por otra parte evitando el elevado coste, tanto económico como de soporte familiar del niño que pasa a ser desde su infancia un paciente crónico y pluripatológico. La atrofia muscular espinal no tratada o tratada tarde conlleva una serie de

gastos adicionales que superan con creces los costes del cribado neonatal. Entre ellos debemos contar con un incremento en el uso de los servicios médicos a todos los niveles: Atención Primaria, seguimiento por múltiples especialistas, visitas a Urgencias, hospitalizaciones, profilaxis de VRS con palivizumab, uso de material protésico y sillas de ruedas, adaptaciones en el colegio y necesidad de personal de enfermería o asistente técnico educativo en el colegio, reducciones de jornada de los progenitores o incluso no poder trabajar por cuidar al paciente, uso de ventilación mecánica o aspiradores y el gasto energético asociado a ellos, entre otros.

Por otro lado, el cribado neonatal de AME es ya un hecho en otros países, y se ha ido implementando progresivamente, conforme han ido apareciendo fármacos que , utilizados precozmente y en fases incluso presintomáticas, mejoran el pronóstico de esta grave enfermedad. Así, en EEUU ya se está realizando en 34 estados americanos (con una cobertura del 69% de los recién nacidos). Por nuestra parte, en Europa, el proceso de introducción de este cribado está siendo un poco más lento y heterogéneo, y está recomendado por los comités de expertos . El primer estudio piloto europeo se realizó en el sur de Bélgica entre los años 2018 y 2020 y obtuvo buenos resultados por lo que en 2021 el cribado se ha incorporado oficialmente en esta región. El cribado consiste en la determinación de un a prueba qPCR del gen SMN1 en el ADN extraído en la prueba de talón del recién nacido. El coste del cribado es de 3.10 euros por niño. Posteriormente, algunos países como Alemania, Holanda, Polonia, Eslovenia, Noruega y Serbia ya han aprobado su implementación y hay estudios piloto activos en regiones de Italia y Rusia. En España , desde febrero de 2021, están en fase de estudio piloto en Andalucía y en Comunidad Valenciana. El que tanto a nivel mundial como europeo tengamos estas experiencias pioneras de cribado neonatal de AME con buenos resultados, refuerzan que luchemos porque en Castilla la Mancha también realicemos el cribado neonatal de la atrofia muscular espinal, como se viene haciendo en otros países de nuestro entorno.

Podríamos resumir que los pacientes tratados de forma presintomática o bien no desarrollan la enfermedad o la desarrollan de forma mucho más leves que los pacientes tratados cuando ya han desarrollado síntomas. Además, para la sociedad es más rentable tratar a los pacientes de forma presintomática, ya que los gastos de un tratamiento tardío superan los del cribado neonatal.

Bibliografía utilizada para la AME (ordenación cronológica):

- Pitarch Castellano I et all (2022). Consenso Delphi de las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con atrofia muscular espinal en España (consenso RET-AME). Neurología. 37: 216-228.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) en Atrofia Muscular Espinal. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (2022). Ministerio de Sanidad. (IPT, 11/2022. VI).

- Kolbel H, Vill K, Schwartz O, Blascheck A, Nennstiel U, Schara-Schmidt U, Hoffman GH et all. (2022). Newborn screening program for spinal muscular atrophy. *Nervenarzt*. 93: 135-141.
- Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, McMillan HJ et all (2022). Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*. 28: 1.381-1.389. doi: 10.1038/s41591-022-01866-4. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35715566; PMCID: PMC9205281.
- Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L et all (2022). Onasemnogene ab eparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*. 28: 1.390-1.397. doi: 10.1038/s41591-022-01867-3. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35715567; PMCID: PMC9205287.
- Mueller Felber W (2022). Newborn infant screening for spinal muscular atrophy: chances and challenges. *Dev Med Child Neurol*. 64: 535.
- D'Silva AM, Kariyawasam DST, Best S, Wiley V, Farrar MA; NSW SMA NBS Study Group (2021). Integrating newborn screening for spinal muscular atrophy into health care systems: an Australian pilot programme. *Dev Med Child Neurol*. 64:625-632.
- Baker MW, Mochal ST, Dawe SJ, Wiberley-Bradford AE, Cogley MF, Zeitler BR, Piro ZD, Harmelink MM, Kwon JM (2021). Newborn screening for spinal muscular atrophy: The Wisconsin first year experience. *Neuromuscul Disord*. 32:135-141.
- López Granados L, Boemer F, Pereira T, Servais L, Morales I (2021). Cribado neonatal de la atrofia muscular espinal: el momento es ahora. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 13; 23: 211-214.
- Dean R, Jensen I, Cyr P, Miller B, Maru B, Sproule DM et all (2021). An updated cost-utility model for onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) in spinal muscular atrophy type 1 patients and comparison with evaluation by the Institute for Clinical and Effectiveness Review (ICER). *J Mark Access Health Policy*. 28; 9: 1.889841. doi: 10.1080/20016689.2021.1889841. PMID: 33708361; PMCID: PMC7919869.
- Sansone VA, Walter MC, Attarian S, Delstanche S, Mercuri E, Lochmuller H et all (2020). Measuring outcomes in adults with spinal muscular atrophy – Challenges and future directions – Meeting report. *J Neuromuscula Dis*. 7: 523-534.
- Vu-Han TL, Weiß C, Pumberger M (2020). Novel therapies for spinal muscular atrophy are likely changing the patient phenotype. *Spine J*. 20: 1.893-1.898.
- Vidal-Folch N, Gavrilov D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S, Matern D, Oglesbee D. Multiplex (2018). Droplet Digital PCR Method Applicable to Newborn Screening, Carrier Status, and Assessment of Spinal Muscular Atrophy. *Clin Chem*. 64: 1.753-1.761.

- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M et al (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 28: 103-115.
- Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, Aller E, Fernández RM, Borrego S, Millán JM, Hernández-Chico C, Cuscó I, Fuentes-Prior P, Tizzano EF (2018). Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 28: 208-215.
- Pascual Pascual I, García Romero M. (2017). Posibilidades de tratamiento en la atrofia espinal infantil. *Rev Neurol.* 64 (S3): 19-24.
- Talbot K, Tizzano EF (2017). The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther;* 24: 529-533.
- Kolb SJ, Kissel JT. (2015). Spinal muscular atrophy. *NeuroClin.* 33: 831–846.
- Petros M (2012). Revisiting the Wilson-Jungner criteria: how can supplemental criteria guide public health in the era of genetic screening?. *Genetics in Medicine.* 14: 129-134.
- Alías L, Bernal S, Fuentes Prior P, Barceló MJ, Also E, Martínez Hernández R et al (2009). Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: Molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. *Hum Genet.* 125: 29-39.
- Feldkotter, M. et al. (2002) Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 70: 358–368.
- Pearn JH (1973). The gene frequency of acute Werdnig-Hoffmann disease (SMA type 1). A total population survey in North-East England. *Journal of medical genetics.* 10: 260-265.
- Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al (2012). Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 20: 27-32.
- Wilson JM, Jungner YG (1968). Principles and practice of mass screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam.* 65: 281–393.

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE (IDCG):

Suscribimos los términos de la Asociación Española de Déficit Inmunitarios Primarios (AEDIP), de la Sociedad Española de Inmunología (SEI), de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), de la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP) y de la Asociación Española de Pediatría (AEP) en la que científicamente se reclama la aprobación urgente del cribado neonatal para la Inmunodeficiencia Combinada Grave en toda España, siguiendo la tendencia europea y global para su aprobación y en la que se manifiesta, que la **Inmunodeficiencia Combinada Grave (IDCG)** es la forma más grave de inmunodeficiencia primaria, provocando en los niños que nacen con esta enfermedad infecciones graves constantes, autoinmunidad e incluso cáncer, conocida coloquialmente como de los “niños burbuja”. Con una incidencia entorno a 1:50.000, la IDCG constituye una urgencia pediátrica: los pacientes son generalmente asintomáticos hasta la edad de 2-6 meses y hasta un 35% fallecen en el primer episodio (la mayoría de ellos fallecen en el primer o segundo año de vida).

Sin embargo, un diagnóstico precoz de la IDCG puede evitar la mayoría de estas muertes, permitiendo un tratamiento a tiempo totalmente curativo a través de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Si se detecta y trata antes de los 3 meses y medio de edad, se produce una reconstitución más eficiente y temprana del sistema inmunológico, alcanzando una supervivencia del 94% y mayor calidad de vida, evitando numerosas secuelas, frente a solo un 50% de supervivencia en el tratamiento tardío. Del mismo modo, la identificación precoz de pacientes con IDCG permitiría evitar lesiones iatrogénicas graves, como la administración de vacunaciones vivas (p. ej., rotavirus), actualmente recomendada a partir de los 2 meses de vida, momento en el que la mayoría de los pacientes aún no han presentado síntomas indicativos. Por tanto, mediante un diagnóstico y tratamiento rápidos no solo se evitan fallecimientos innecesarios, sino que además se impide desarrollar las secuelas y dependencia que puede provocar la enfermedad, con la carga que ello conlleva para los pacientes, sus familias y el sistema.

Por ello, el cribado neonatal de IDCG, prueba ya testada y coste-efectiva en las experiencias existentes en nuestro país, es vital para salvar las vidas de estos recién nacidos y aumentar la sostenibilidad de nuestro sistema sanitario.

La implantación del cribado neonatal de IDCG cuenta con el aval científico y técnico necesario del Ministerio de Sanidad a través del Grupo de Trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS, Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública, febrero de 2021, en la que se encuentran incluidos como ponentes de nuestra comunidad de Castilla-La Mancha Arturo Caballero Carmona y Rosa Modesto González (Jefe de Servicio de Promoción de la Salud de la Dirección General de Salud Pública y Participación y Jefe de Servicio de Programas de Salud Pública de la Consejería de Sanidad, respectivamente). En 2021 el Ministerio de Sanidad publicó el informe que avala la efectividad clínica de la prueba, mediante la que se pueden detectar además otras inmunodeficiencias primarias. Tiene realizado su informe de coste-efectividad del cribado de IDCG, que avala su implantación bajo determinados escenarios

alcanzables.

A pesar de que España fue sede del primer estudio piloto de este cribado en toda Europa, barreras políticas y retrasos administrativos han llevado a que numerosos países de nuestro entorno se hayan adelantado ya en su implantación: Alemania (2019), Países Bajos (2021), Suecia (2019), Suiza (2019), Noruega (2018), Dinamarca (2020), Italia (2022), Islandia (2017), Andorra (2017), así como Israel (2015), Nueva Zelanda (2017) y EEUU (2018), entre otros.

Además, el retraso en la implantación nacional de este cribado ha llevado a comunidades como Cataluña o Navarra a tomar la iniciativa e incorporarlo en sus carteras complementarias. Así, Cataluña implantó el cribado neonatal en 2017 y Navarra aprobó su inclusión en 2021. Esta situación continúa provocando un contexto de inequidad en España por el que solo unos pocos recién nacidos tienen derecho a un diagnóstico y tratamiento precoz, libre de secuelas, mientras que a los demás se les sigue negando esta oportunidad. En el caso concreto de Cataluña, Ana Argudo Ramirez y colaboradores, esgrimen ya en 2020 que la cuantificación de TREC (círculos de escisión del receptor de linfocitos T) en el cribado neonatal para la detección de IDCG se implementó satisfactoriamente en el programa de Cataluña; después de una experiencia de tres años y medio, y más de 222.000 recién nacidos cribados, se identificaron tres pacientes con IDCG y otros diecisiete pacientes con otras causas de linfopenia que también se beneficiaron del PCN; además se consolida la estrategia de detección, así como el protocolo de caracterización, diagnóstico y seguimiento de casos positivos; las tasas de repetición, solicitud de segundas muestras y de detección positivas son similares a los datos publicados. Esto viene a expresar que estos resultados en Cataluña proporcionan más evidencia para apoyar la inclusión de la IDCG en los programas de cribado en el resto de las comunidades autónomas, así como en otras regiones y países; así mismo es posible que siga siendo necesario un seguimiento más prolongado para acabar de definir la incidencia exacta de IDCG.

Actualmente contamos con los recursos para la implantación del cribado neonatal de IDCG. Se han realizado estudios piloto en diversos hospitales de Andalucía y la Comunidad de Madrid, teniendo así recursos y personal especializado en este tipo de pruebas en varios laboratorios del país.

A pesar de toda la evidencia científica, de la implantación real en numerosos países de nuestro entorno y de contar en nuestro país con todas las evaluaciones preceptivas, lamentablemente todavía no contamos con el cribado neonatal de IDCG en Castilla-La Mancha, debido a retrasos administrativos injustificados que están demorando la implantación de esta prueba que salva vidas.

Nos encontramos en un momento crucial para la implementación del cribado neonatal de IDCG y apelamos al sentido de la responsabilidad y la ética para que nuestra Comunidad Autónoma, no demoren ni un día más la inclusión de esta prueba indispensable, curativa y eficiente en toda España, y que se apruebe su inclusión en la cartera básica del SNS en la próxima Orden de la Consejería de Sanidad por la que se regulan las enfermedades congénitas

endocrinas y metabólicas objeto de la detección precoz neonatal.

Cada día de retraso supone dejar a los recién nacidos afectados a merced de la suerte para lograr un diagnóstico a tiempo y poder vivir una vida normal y libre de secuelas. Está en manos de nuestras autoridades sanitarias, superar cualquier barrera que nos impida salvar y cuidar a nuestros ciudadanos más vulnerables: los recién nacidos.

Bibliografía utilizada para la IDCG (ordenación cronológica):

- Grupo de Trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS, Programa de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de Evaluación 2019 (2021). Ministerio de Sanidad.
- Cantero Muñoz, P. & Puñal Riobóo, J. (2018). Efectividad clínica del cribado neonatal para la detección precoz de la inmunodeficiencia combinada grave. Unidad de asesoramiento Científico-técnico Avalia-t II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Ministerio de Sanidad 2018.
- García Pérez L, Cantero Muñoz P, Guirado Fuentes C, Toledo Chávarri A, de Pascual y Medina AM, Labrador Cañadas MV, Asso Ministral L, Chilcott J, Bessey AR, Gorostiza Hormaetxe I, Díaz-Flores Estévez F, Collazo Herrera M, Herrera Ramos E, Rodríguez Rodríguez L, Castilla Rodríguez I, Linertová R, Posada de la Paz M, Serrano Aguilar PG (2020). Cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave: análisis coste-efectividad. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2020. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad.
- Argudo Ramírez A, Martín Nalda A, Marín Soria JL, López Galera RM, González de Aledo Castillo JM, Pajares García S et al (2020). Primer programa universal de cribado neonatal para inmunodeficiencia combinada grave en Europa. Tres años de experiencia en Cataluña. Rev Esp Salud Publica. 94: e202012153.
- Argudo-Ramírez A, Martín-Nalda A, González de Aledo-Castillo JM, López-Galera R, Marín-Soria JL, Pajares-García S et al (2021). Pruebas de detección de SCID en recién nacidos. Experiencia en España (Cataluña). Int J Cribado Neonatal. 7: 46.
- Shinwari K, Bolkov M, Tuzankina IA, Chereshev VA (2017). Newborn screening through TREC, TREC/KREC system for Primary Immunodeficiency with limitation of TREC/KREC. Comprehensive review. Med Chem. 20: 132-149.
- Vidal-Folch N, Milosevic D, Majumdar R, Gavrillov D, Matern D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S, Abraham RS, Oglesbee D.J (2017). A droplet digital PCR method for severe Combined Immunodeficiency newborn screening. J Mol Diagn. 19: 755-765.
- Van der Spek J, Groenwold RH, van der Burg M, van Montfrans M (2015). TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: A systematic review. 35: 416-430.

ALEGACIONES AL BORRADOR DE LA CONSEJERIA DE SANIDAD, POR LA QUE SE REGULAN LAS ENFERMEDADES CONGENITAS ENDOCRINAS Y METABOLICAS OBJETO DE DETECCION PRECOZ NEONATAL

- Olbrich F, de Felipe B, Delgado-Pecellín C, Rodero R, Rojas P, Aguay J et al (2014). Primer estudio piloto en España sobre el cribado neonatal de las inmunodeficiencias primarias: *TRECS* y *KRECS* identifican linfopenias T y B graves. *An Pediatr (Barc)*. 81: 310-317.
- Adams SP, Rashid S, Premachandra T, Harvey K, Ifederu A, Wilson MC, Gaspar HB (2014). Screening of neonatal UK dried blood spots using a dúplex TREC screening assay. *J Clin Immunol*. 34: 323-330.
- Petros M (2012). Revisiting the Wilson-Jungner criteria: how can supplemental criteria guide public health in the era of genetic screening?. *Genetics in Medicine*. 14: 129-134.
- Chan K (2011). A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Mol Genet Metab*. 104: 383-389.
- Wilson JM, Jungner YG (1968). Principles and practice of mass screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam*. 65: 281–393.

SPMYCM (*Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla-La Mancha*)

APapCLM (*Asociación de Pediatría de Atención Primaria de Castilla-La Mancha*)

SEPEAP (*Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria*)