



Informes Anticipando

GENOMAS NEONATALES

EN LA MEDICINA DEL FUTURO





Informe Anticipando coordinado por:

María Luz Couce Pico

Directora Científica del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela. Jefa de Servicio de Neonatología y directora de la Unidad Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Catedrática de Pediatría de la Universidad de Santiago de Compostela.



Expertos colaboradores:

Pablo Lapunzina Badia

Catedrático de Genética Humana y Jefe de grupo de investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del IdiPaz de Madrid.

Encarna Guillén Navarro

Jefa de Área de Genética y Directora Estratégica del proyecto UNICAS en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. Investigadora Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Pascual Parrilla y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER -ISCIII). Profesora Titular de Pediatría de la Universidad de Murcia.

Antònia Ribes Rubió

Investigadora emérita, Sección de Errores Congénitos del Metabolismo, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clinic - Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS) Barcelona y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER).



Comité Asesor del Observatorio de Tendencias en la Medicina del Futuro:

Joaquín Arenas

Investigador Consultor del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (i+12) de Madrid.

Ángel Carracedo

Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (Servicio Gallego de Salud). Coordinador del Grupo de Medicina Genómica de la Universidad de Santiago de Compostela (CIBERER).

Pablo Lapunzina

Catedrático de Genética Humana y Jefe de grupo de investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del IdiPaz de Madrid.

Fernando Martín-Sánchez

Profesor de Investigación de la Subdirección General de Programas Internacionales de Investigación y Relaciones Institucionales del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

N.º de depósito legal: M-22836-2026

ISBN edición online: 978-84-09-91437-1

©2026 del contenido: Fundación Instituto Roche. Se permite la reproducción parcial, sin fines lucrativos, indicando la fuente y la titularidad de la Fundación Instituto Roche sobre los derechos de la obra.

www.institutoroche.es

Cómo citar este informe: Fundación Instituto Roche. Informe Anticipando Genomas Neonatales en la Medicina del Futuro. 2026. ISBN: 978-84-09-91437-1

Con la colaboración de SILO Company

Contenidos

PRESENTACIÓN.....	5
RESUMEN EJECUTIVO	7
INTRODUCCIÓN.....	9
Genoma neonatal.....	9
Tecnologías y aproximaciones de análisis del genoma neonatal.....	11
APLICACIONES DEL ESTUDIO DEL GENOMA NEONATAL EN LA MEDICINA DEL FUTURO	13
Cribado genómico neonatal	14
Predicción de riesgo de enfermedades.....	18
Diagnóstico precoz de enfermedades.....	19
Identificación de variantes farmacogenómicas para el tratamiento de precisión.....	20
RETOS	23
Retos analíticos	23
Retos de implementación en la práctica clínica habitual.....	23
Retos éticos y psicosociales	24
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	29





PRESENTACIÓN

Los Informes Anticipando, elaborados en el marco del Observatorio de Tendencias en la Medicina del Futuro impulsado por la Fundación Instituto Roche, surgen con el objetivo de contribuir a la generación y puesta en común de los avances en áreas de conocimiento incipiente relacionadas con la Medicina Personalizada de Precisión y que formarán parte de la Medicina del Futuro.

El Observatorio cuenta con un Comité Asesor de expertos formado por el Dr. Ángel Carracedo, el Dr. Joaquín Arenas, el Dr. Pablo Lapunzina Badia y el Dr. Fernando Martín-Sánchez. Entre sus funciones se incluye la selección de las temáticas que abordan estos informes, la identificación de expertos y la validación de los contenidos.

Este informe que versa sobre “*Genomas Neonatales*” está coordinado por la **Dra. María Luz Couce Pico**, y en su elaboración han participado como expertos el Dr. Pablo Lapunzina Badia, la Dra. Encarna Guillén Navarro y la Dra. Antònia Ribes Rubió.

La **Dra. María Luz Couce Pico** es Catedrática de Pediatría en la Universidad de Santiago de Compostela, Directora científica del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela y Jefa del Servicio de Neonatología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, donde además dirige la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, la cual es CSUR y miembro de la red europea MetabERN. Ha liderado diversos proyectos de cribado selectivo neonatal en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos neonatales con sospecha de enfermedad genética. Entre ellos, destacan el Proyecto “NICU_GENOMICS” para la evaluación de un protocolo de cribado selectivo neonatal mediante análisis genómico en 72 horas y, un proyecto para la evaluación de un protocolo de diagnóstico genómico rápido complementado con estudio del transcriptoma en pacientes ingresados en unidades de

cuidados intensivos neonatales. En el ámbito del cribado neonatal poblacional, lidera el estudio piloto gallego de cribado genético “NBGenS” y el proyecto estatal “CRINGENES”, orientados a incorporar una nueva dimensión genómica al cribado neonatal. Asimismo, desarrolla estudios complementarios de metabolómica aplicada al cribado neonatal, entre ellos el proyecto “Categorización metabolómica de enfermedades detectadas mediante cribado genético neonatal”. Su actividad investigadora se extiende también al estudio de enfermedades metabólicas hereditarias más allá del periodo neonatal, participando en el proyecto europeo “Recon4IMD”, centrado en la reconstrucción y modelización computacional de enfermedades metabólicas hereditarias.

El **Dr. Pablo Lapunzina Badia** es licenciado y doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Buenos Aires. Realizó su formación como residente de pediatría en el Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires, siendo posteriormente Jefe de residentes e Instructor. Actualmente, es Catedrático de Genética Humana y Jefe de Grupo de Investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular del Hospital Universitario La Paz, Madrid, y Ex-Director Científico del CIBERER. Es Máster en Genética Molecular y Máster en Gestión Hospitalaria. Es especialista en Medicina embrio-fetal y experto en Inteligencia Artificial por el MIT (*Massachusetts Institute of Technology* de Boston, USA, 2021). Forma parte del CIBERER y de la red europea de referencia ITHACA (*Intellectual disability, TeleHealth, Autism and Congenital Anomalies*). Autor de más de 400 publicaciones, su trabajo se ha focalizado en desórdenes genómicos, síndromes de sobrecrecimiento, síndromes con fallo en el crecimiento y síndromes con alteración del *imprinting*. Junto con su grupo de investigación y en colaboración con varios grupos internacionales, ha descrito más de 20 enfermedades y síndromes nuevos junto con la identificación de varios genes asociados a enfermedades.

La **Dra. Encarna Guillén Navarro** es Jefa de Área de Genética y Directora Estratégica de UNICAS-SJD en el Hospital Sant Joan de Déu en Barcelona y Profesora titular en la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia. Es investigadora principal del grupo de medicina genómica y enfermedades raras, incluido en el de investigación en pediatría del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Pascual Parrilla (IMIB) y del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), donde ha liderado y participado en numerosos proyectos de investigación, ensayos clínicos y ha dirigido varias tesis doctorales. Es vicepresidenta de la Sección de Genética Médica de la *Union Européenne des Médecins Spécialistes* (UEMS). Ha sido presidenta de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) y de la Sociedad Española de Genética Clínica y Dismorfología. Ha sido vocal del Comité de Bioética de España y miembro de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. Es miembro del comité de expertos de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y del comité asesor de otras asociaciones nacionales (Asociación Nacional para Problemas del Crecimiento CRECER, Asociación de Afectados por Displasia Ectodérmica AADE, Asociación de enfermedades raras D'Genes, y Asociación de Familiares y Afectados por Lipodistrofias AELIP), así como de proyectos de cribado genómico como CRIN-GENES. Ha sido consejera de Sanidad de la Región de Murcia (2015-2017).

La **Dra. Antònia Ribes Rubió** es especialista en Bioquímica Clínica y doctora en Ciencias Químicas. Su trayectoria asistencial e investigadora se ha centrado en

el campo de las enfermedades raras, en particular en el de las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH), habiendo desarrollado gran parte de su carrera profesional en el Hospital Clínic de Barcelona, donde ha sido jefa de la Sección de Errores Congénitos del Metabolismo y líder del grupo de investigación de EMH-IDIBAPS y CIBERER, del que formó parte de su comité de dirección durante seis años. Ha sido investigadora principal o colaboradora en numerosos proyectos competitivos y redes de investigación españolas y europeas, y ha liderado la identificación y caracterización molecular de nuevas EMH. Destacando las deficiencias de NFU1 y LIPT1, de especial relevancia porque permitieron abrir el conocimiento de la vía metabólica del ácido lipoico, hasta entonces inexplorada en humanos. Por otro lado, cabe resaltar su liderazgo en la ampliación del programa de cribado neonatal de Cataluña. Ha sido miembro del comité ejecutivo de la Sociedad Europea para el Estudio de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias (SSIEM) y de la Asociación Europea para el Control de Calidad de los Laboratorios de EMH (ERNDIM), y es miembro fundador de la Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM). Es académica correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña. Ha recibido el Premio a la Trayectoria Profesional en Enfermedades Raras Dr. Torrent y formó parte del equipo galardonado con el Premio Reina Sofía en EMH. Actualmente, es investigadora emérita del IDIBAPS, y asesora en varios proyectos de investigación, entre ellos CRIN-GENES. Recientemente ha sido nombrada miembro de honor de la SSIEM.



RESUMEN EJECUTIVO

El genoma codifica y regula los procesos biológicos que determinan la fisiología y la predisposición a desarrollar múltiples patologías, por lo que la información genómica permite identificar alteraciones genéticas asociadas a enfermedades antes de la aparición de manifestaciones clínicas, favoreciendo el diagnóstico precoz, la prevención y la adopción de intervenciones terapéuticas más precisas. Conocer esta información en las primeras etapas de la vida adquiere un valor especialmente relevante, ya que **muchas enfermedades de origen genético debutan durante el periodo neonatal**, momento en que **una actuación temprana puede modificar de forma sustancial su evolución y pronóstico**.

Los avances experimentados durante la última década en las tecnologías de secuenciación masiva, junto con la mejora de las herramientas de análisis e interpretación de variantes genéticas y la creciente comprensión de la relación entre genoma y enfermedad, están haciendo posible plantear el estudio del genoma desde el momento del nacimiento, abriendo nuevas oportunidades para transformar el abordaje y la prevención de enfermedades desde los primeros días de vida.

En este contexto, el estudio del genoma neonatal se plantea como una herramienta con potencial para complementar el cribado neonatal convencional, la predicción de riesgo de enfermedades, mejorar el diagnóstico precoz de enfermedades e identificar variantes farmacogenómicas que permitan establecer el tratamiento más preciso para cada paciente. De esta manera, el estudio del genoma, desde etapas tempranas de la vida, contribuirá al abordaje de enfermedades genéticas, favoreciendo una transición hacia un modelo asistencial preventivo, personalizado y orientado a la intervención precoz.

Sin embargo, su incorporación en la práctica clínica plantea importantes retos. Entre ellos, se encuentran desafíos tecnológicos y analíticos relacionados con la interpretación de la información genómica; retos para su implementación en la práctica clínica, como la definición de circuitos asistenciales, la disponibilidad de profesionales especializados, la sostenibilidad y la equidad en el acceso; y cuestiones éticas y psicosociales vinculadas al consentimiento informado, la gestión de los datos genómicos, la selección de información clínicamente accionable y el posible impacto de los resultados en los recién nacidos y sus familias.





INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, los avances en **genómica** (para más información ver [Informe Anticipando sobre Ciencias Ómicas](#)) están transformando la comprensión y el abordaje de numerosas enfermedades al estudiar el conjunto de **información genética** de un organismo y predecir la función de los genes¹. Dicha información puede ayudar a explicar las causas de las enfermedades de base genética, orientar su diagnóstico y pronóstico, apoyar la selección de intervenciones terapéuticas más adecuadas para cada persona y generar información esencial para el asesoramiento genético.

Asimismo, el desarrollo de las **tecnologías de secuenciación de nueva generación** (NGS, por sus siglas en inglés *Next Generation Sequencing*), ha incrementado la capacidad para generar y analizar grandes volúmenes de datos genómicos, reduciendo las limitaciones técnicas que dificultaban su aplicación a la práctica clínica e investigación ya que permiten analizar simultáneamente múltiples genes e incluso genomas completos. De esta manera, la información genómica está contribuyendo a la transición desde una aproximación de la medicina tradicional, basada fundamentalmente en la identificación de manifestaciones clínicas, hacia enfoques de Medicina Personalizada de Precisión.

En este contexto, el **estudio del genoma^a neonatal** se plantea como una estrategia que permite **incorporar información genómica desde los primeros momentos de la vida**, facilitando una **atención más personalizada y la identificación temprana de enfermedades genéticas hereditarias de inicio precoz, y otras condiciones de relevancia clínica**. Distinguiendo entre sus usos principales en el cribado de recién nacidos asintomáticos, el diagnóstico rápido de neonatos con sospecha clínica de una enfermedad genética y la posible reutilización longitudinal de determinados resultados, por ejemplo, con fines farmacogenómicos.

GENOMA NEONATAL

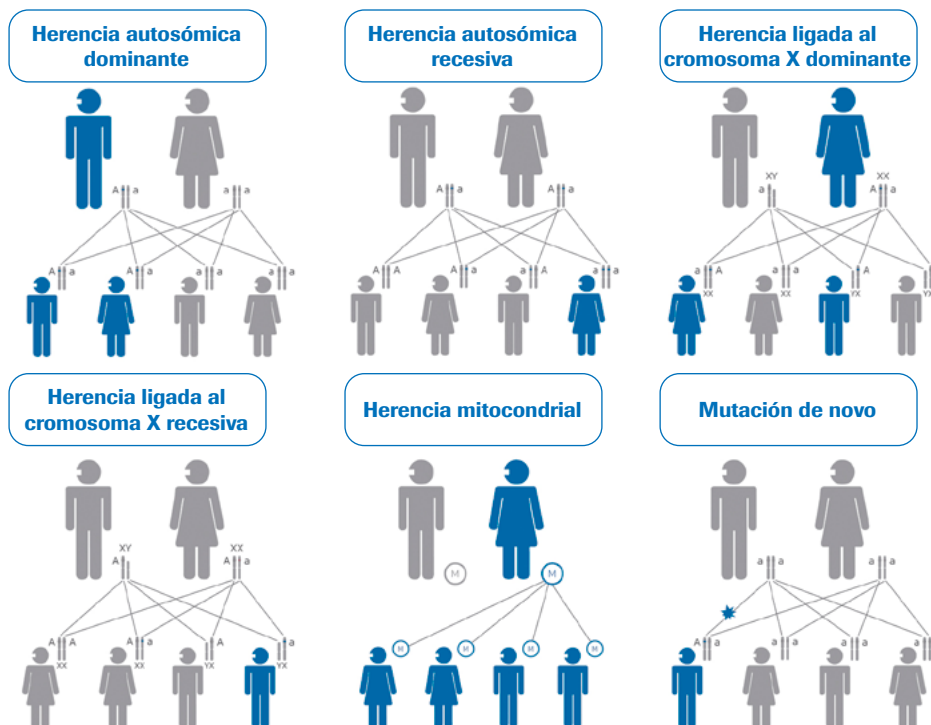
El estudio del genoma neonatal, también denominado genómica^b neonatal, consiste en el **análisis del genoma de los recién nacidos mediante tecnologías de secuenciación masiva de ADN**, las cuales permiten analizar simultáneamente grandes cantidades de genes para comprender y determinar su función a partir de su secuencia¹.

En la actualidad, el estudio del genoma suele realizarse de manera reactiva cuando aparecen síntomas y es necesario confirmar un diagnóstico. Sin embargo, el estudio del genoma durante los primeros momentos de vida puede **proporcionar información de gran relevancia clínica**, tanto para la salud inmediata del recién nacido como para su seguimiento futuro, ya que el genoma de una persona no difiere entre el periodo neonatal y otras etapas de la vida². De hecho, disponer de esta información puede resultar muy útil en aquellos casos en los que una detección temprana y una intervención adaptada pueden tener un impacto significativo sobre la evolución de la enfermedad, especialmente en enfermedades genéticas congénitas.

En este contexto, conviene diferenciar tres conceptos estrechamente relacionados, pero no equivalentes. Las **enfermedades congénitas** son aquellas que están presentes desde el nacimiento como consecuencia de alteraciones producidas durante el desarrollo fetal, independientemente de su causa, que puede ser genética, ambiental o multifactorial. Por su parte, las **enfermedades genéticas** están causadas por variantes^c genéticas, en uno (monogénicas) o más genes (poligénicas) que alteran el funcionamiento normal de proteínas o procesos biológicos esenciales para el organismo. Estas variantes pueden heredarse de los progenitores o surgir de *novo*.

^a Conjunto completo de material genético de un organismo, que contiene toda la información necesaria para su desarrollo, funcionamiento y reproducción. ^b Disciplina que estudia de manera integral los genomas, incluyendo la identificación y caracterización de los genes y otros elementos funcionales, así como el análisis de las interacciones entre ellos. ^c Modificación en la secuencia de nucleótidos del ADN respecto a la secuencia considerada más frecuente en una población. Estas alteraciones pueden tener distintos significados biológicos y clínicos, pudiendo clasificarse como benignas, probablemente benignas, patogénicas, probablemente patogénicas o de significado incierto.

Figura 1. Patrones de herencia genética y mutaciones generadas de *novo*⁴.



La figura muestra las principales formas en las que una variante genética puede transmitirse entre generaciones, en función de su localización y del modo en que se hereda, y la aparición de mutaciones de novo. En la herencia autosómica dominante, una sola copia alterada del gen puede ser suficiente para que se manifieste la enfermedad. En la autosómica recesiva, es necesario heredar dos copias alteradas, una de cada progenitor. En la herencia ligada al cromosoma X, el patrón de transmisión depende de si la variante es dominante o recesiva y de que se encuentre en el cromosoma X. En la herencia mitocondrial, las variantes del ADN mitocondrial se transmiten de la madre a su descendencia. Por último, las mutaciones de novo aparecen por primera vez en un individuo y no han sido heredadas de sus progenitores.

Finalmente, las **enfermedades hereditarias** constituyen un subgrupo de las enfermedades genéticas caracterizado por la transmisión de las variantes causales de padres a hijos siguiendo distintos patrones de herencia: autosómica dominante, autosómica recesiva, ligado al cromosoma X dominante o recesiva, o mitocondrial³ (ver Figura 1).

Además, el análisis del genoma puede revelar resultados distintos de los relacionados con la indicación inicial. Los **hallazgos secundarios** son variantes buscadas deliberadamente en genes no relacionados con el motivo principal del estudio porque existe una decisión previa de analizarlas. Los **hallazgos incidentales**^d, en cambio, aparecen de manera no intencionada durante el análisis. Siendo importante esta distinción porque ambos tipos de resultados pueden requerir criterios diferentes de consentimiento, interpretación y comunicación.

No obstante, **no toda la información obtenida** en un análisis genómico neonatal **es directamente interpretable**, sino que existen variantes de significado incierto, es decir, alteraciones en el ADN cuya asociación con enfermedad no está claramente establecida en el momento del análisis⁵. Esta incertidumbre en la interpretación de los resultados plantea importantes retos para su comunicación a las familias y su utilización en la práctica clínica. Asimismo, aunque **el análisis del genoma proporciona** información relevante, parte de los hallazgos identificados pueden carecer de utilidad clínica inmediata. Su identificación y comunicación sistemáticas podrían conducir a una medicalización innecesaria del recién nacido o generar preocupación en las familias sin que exista una posibilidad real de intervención.

A ello se suma que **puede no existir una relación lineal exacta entre una variante genética y sus**

^dModificación en la secuencia de nucleótidos del ADN respecto a la secuencia considerada más frecuente en una población. Estas alteraciones pueden tener distintos significados biológicos y clínicos, pudiendo clasificarse como benignas, probablemente benignas, patogénicas, probablemente patogénicas o de significado incierto.



manifestaciones clínicas, ya que la aparición y evolución de muchas enfermedades congénitas dependen también de la interacción entre múltiples factores genéticos, ambientales y otros mecanismos biológicos. Incluso cuando se identifica una variante patogénica en un gen asociado a una enfermedad, no siempre es posible predecir con certeza si el individuo desarrollará la enfermedad ni cuál será su gravedad. Este fenómeno se explica, en parte, por los conceptos de penetrancia y expresividad, que hacen referencia, respectivamente, a la probabilidad de que una variante genética se manifieste clínicamente y al grado de severidad con el que lo haga. Además, aunque algunas enfermedades monogénicas presentan una relación relativamente directa entre genotipo^e y fenotipo^f, la función de los genes no puede entenderse de forma aislada, ya que otros factores genéticos pueden modular, atenuar o potenciar los efectos de una determinada variante. Precisamente, debido a estas limitaciones interpretativas, el enfoque actualmente predominante se orienta a priorizar aquella **información clínicamente accionable**, es decir, aquella que permite intervenir de forma temprana y con un beneficio claro para la salud del paciente, manteniendo siempre una interpretación rigurosa y prudente de los resultados genéticos^g ya que la identificación precoz de determinadas enfermedades puede modificar de forma muy positiva su evolución clínica.

TECNOLOGÍAS Y APROXIMACIONES DE ANÁLISIS DEL GENOMA NEONATAL

El **desarrollo de tecnologías de secuenciación cada vez más rápidas, precisas y accesibles** ha hecho posible la incorporación progresiva del análisis del genoma a la práctica clínica. Como consecuencia, en la actualidad es posible realizar el estudio del genoma neonatal mediante distintas aproximaciones de secuenciación, que difieren en el alcance del estudio, el tipo de variantes que permiten identificar, el tiempo necesario para obtener resultados y los recursos requeridos para su implementación. La elección de una u otra dependerá del objetivo clínico y del contexto asistencial en el que se apliquen.

La **secuenciación masiva o NGS** constituye la base de estas aproximaciones, ya que permite **estudiar de manera simultánea un gran número de genes**,

permitiendo incluso cubrir la totalidad del material genético del individuo en poco tiempo e identificar variantes genéticas concretas. La NGS se puede aplicar para el estudio de paneles de genes, exomas^h completos (WES, por sus siglas en inglés) o genomas completos (WGS, por sus siglas en inglés) con alta resolución (ver Tabla 1).

- **Paneles de genes.** Enfoque dirigido a analizar un conjunto de genes de los que se conoce previamente su asociación con determinadas enfermedades o fenotipos. Este tipo de análisis permite centrarse en aquellos genes clínicamente más relevantes, lo que facilita una interpretación más rápida y precisa de los resultados, con un menor volumen de datos y una menor probabilidad de hallazgos incidentales. Además, su elevada profundidad de secuenciación mejora la capacidad de detectar variantes en los genes estudiados. Por ello, los paneles son especialmente útiles cuando existe una sospecha clínica bien definida y un grupo de genes claramente implicados en la enfermedad.
- **Secuenciación de exoma completo o WES.** Consiste en el análisis de todas las regiones codificantes del genoma, conocidas como exones. La región codificante del exoma representa aproximadamente el 2% del total del material genético, pero en ella se producen la mayoría de las variantes genéticas responsables de enfermedades conocidas. A diferencia de los paneles dirigidos, el WES no se limita a un conjunto concreto de genes, lo que permite identificar tanto variantes ya asociadas a enfermedades concretas, como variantes que no se hayan asociado previamente a patologías. Esta característica la convierte en una herramienta especialmente útil en enfermedades genéticas heterogéneas o cuando el diagnóstico no es claro.
- **Secuenciación de genoma completo o WGS.** La secuenciación del genoma completo ofrece el análisis más amplio, ya que permite estudiar la totalidad del material genético del individuo, incluyendo tanto las regiones codificantes como las no codificantes, ofreciendo mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica. Esto posibilita la identificación de un mayor rango de variantes genéticas, como alteraciones estructurales^h, variantes en regiones reguladorasⁱ o

^e El término genotipo se refiere al conjunto de información genética que un organismo posee en su ADN. Esta información se hereda de los progenitores y está codificada en los genes, determinando las características biológicas y funciones celulares. ^f El genotipo forma la base genética que, junto con factores ambientales, contribuye al desarrollo de las características observables de un organismo, conocidas como fenotipo. ^g Proporción del ADN formada por los exones, que son las secuencias de genes que contienen la información para producir proteínas. ^h Cambios en la organización de grandes fragmentos de ADN o de los cromosomas, como deleciones, duplicaciones, inversiones o translocaciones, que pueden afectar a uno o varios genes. ⁱ Mutaciones que ocurren en zonas del ADN que no codifican proteínas, pero que controlan la expresión de los genes. Pueden modificar cuánto, cuándo o en qué tejidos se activa un gen, sin alterar directamente su secuencia codificante.

GENOMAS NEONATALES EN LA MEDICINA DEL FUTURO

cambios en zonas intrónicas¹ que no pueden detectarse mediante paneles o WES. Sin embargo, esta mayor capacidad de análisis implica también una

mayor complejidad en la interpretación de los datos, un mayor volumen de información y un coste más elevado⁷.

Tabla 1. Resumen y comparativa de las diferentes modalidades de secuenciación por NGS. Elaboración propia a partir de (8).

	PANELES	EXOMA COMPLETO (WES)	GENOMA COMPLETO (WGS)
Genes	1-200 o +	20.000	20.000 + no codificante
Coste	Bajo	Medio	Alto
Cobertura genes*	Bajo	Medio	Muy alto
Profundidad**	Alta	Media	Baja
Ventajas	Responde específicamente a la pregunta clínica	Detecta las variantes de todos los genes	Detecta también variantes en zonas no codificantes
Desventajas	Se pueden escapar genes relevantes	Mucha información de genes no relevantes	Mucha información de genoma no codificante de difícil interpretación
Nº de variantes de significado incierto detectadas	Bajo	Alto	Muy alto

*Porcentaje total del genoma que ha sido secuenciado con una profundidad determinada.

**Número medio de veces que una base específica (nucleótido) del ADN es leída durante el proceso de secuenciación. Una mayor profundidad aumenta la confianza en la identificación de las bases y reduce la probabilidad de errores de secuenciación.

En la práctica clínica actual, los paneles de genes, la WES y la WGS se basan principalmente en tecnologías de NGS de lecturas cortas que generan millones de fragmentos cortos de ADN, de entre 150 y 300 pares de bases, generalmente. Sin embargo, en los últimos años están emergiendo nuevas tecnologías basadas en NGS, como la **secuenciación de genoma de lecturas largas^k** y el **mapeo óptico del genoma^l**, que permiten detectar variantes estructurales complejas y alteraciones en regiones repetitivas que pueden pasar desapercibidas con otras tecnologías. Estas herramientas resultan especialmente útiles para la resolución de casos complejos y la reinterpretación de resultados inciertos. No obstante, debido a su mayor coste, complejidad técnica y dificultad en la interpretación, actualmente no se consideran como herramientas de primera línea en muchos contextos clínicos, aunque se pueden plantear como pruebas de segundo nivel, a aplicar de forma dirigida en casos seleccionados.

Adicionalmente, se han desarrollado nuevas tecnologías para tratar de reducir el tiempo de obtención de

resultados de las pruebas genéticas convencionales, las cuales suelen requerir desde varias semanas hasta meses. Entre ellas, se encuentran la **secuenciación rápida del genoma** (rGS, por sus siglas en inglés), la **secuenciación ultrarrápida del genoma** (urGS, por sus siglas en inglés) y la **secuenciación rápida del exoma** (rES, por sus siglas en inglés), utilizadas como pruebas diagnósticas en pacientes en estado crítico⁹. En estos casos, los resultados pueden obtenerse en cuestión de días, lo que permite orientar el diagnóstico y el manejo terapéutico de forma más inmediata, aunque con coste elevado.

En conjunto, estos avances tecnológicos han sentado las bases para la incorporación progresiva del estudio del genoma neonatal a la práctica clínica. Su creciente disponibilidad, junto con la mejora en la capacidad de análisis e interpretación de los resultados, está impulsando el **desarrollo de nuevas aplicaciones con potencial para transformar el abordaje de numerosas enfermedades desde el nacimiento**.

¹ Segmento de ADN no codificante situado en el interior de un gen. Alteraciones en estas secuencias no cambian la proteína directamente, pueden interferir en el procesamiento del ARN y alterar la producción final del gen. ^k Técnica de secuenciación de ADN que permite leer fragmentos genéticos muy extensos, de más de 10.000 pares de bases, de forma continua. ^l Metodología de análisis genómico integral que utiliza ADN de ultraalto peso molecular marcado con moléculas fluorescentes para detectar variaciones estructurales y cambios en el número de copias genómicas. Mediante técnicas de imagen por fluorescencia y su alineamiento con un genoma de referencia, esta tecnología permite evaluar el genoma completo con alta resolución.

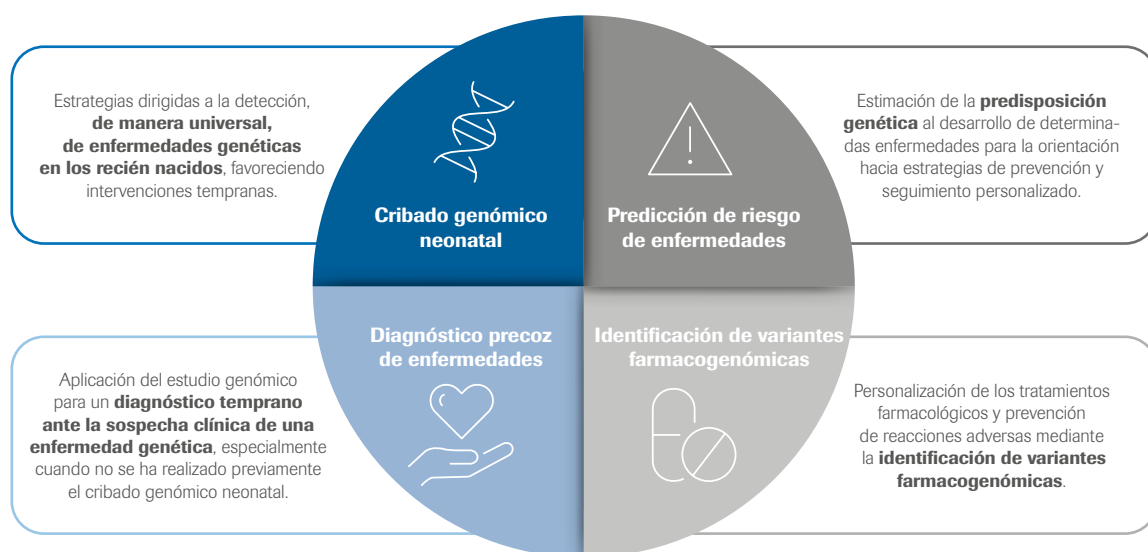


APLICACIONES DEL ESTUDIO DEL GENOMA NEONATAL EN LA MEDICINA DEL FUTURO

El estudio del genoma neonatal desempeñará un papel central en la medicina del futuro, favoreciendo la transición desde un modelo asistencial predominantemente reactivo hacia un enfoque basado en la prevención y el diagnóstico precoz que permita aplicar estrategias de Medicina Personalizada de Precisión desde etapas tempranas de la vida¹⁰. Así, la información genómica puede

incorporarse al **cribado neonatal** y usarse en el **diagnóstico precoz de enfermedades** en recién nacidos, a la **predicción de riesgo de desarrollo de enfermedades** o a la **identificación de variantes farmacogenómicas** (para más información ver [Informe Anticipando sobre Farmacogenómica: el camino hacia la personalización del tratamiento](#)) (ver Figura 2).

Figura 2. Aplicaciones del estudio del genoma neonatal en la medicina del futuro.



CRIBADO GENÓMICO NEONATAL

El cribado genómico neonatal consiste en la **aplicación de la información derivada del estudio del genoma de los recién nacidos para realizar el cribado de enfermedades desde el momento del nacimiento**.

La detección de enfermedades en el periodo neonatal es fundamental, especialmente en aquellas patologías graves cuyo pronóstico puede mejorar significativamente cuando se instauran medidas preventivas o terapéuticas en fases tempranas, idealmente antes de la aparición de síntomas. Con este objetivo, los **programas de cribado neonatal** se han consolidado como una de las estrategias de salud pública más eficaces para identificar **enfermedades congénitas y/o hereditarias** susceptibles de tratamiento o intervención temprana, evitando así la mortalidad prematura, previniendo discapacidades asociadas, y mejorando el pronóstico y la calidad de vida¹¹.

Aunque los programas de cribado neonatal pueden dirigirse a distintos tipos de enfermedades congénitas y genéticas, su desarrollo ha estado históricamente centrado en un grupo concreto de patologías para las que existían métodos de detección y tratamientos eficaces. Tradicionalmente, los programas de cribado se han basado principalmente en la detección bioquímica de alteraciones metabólicas^m y endocrinasⁿ mediante el análisis de muestras de sangre seca obtenidas en los primeros días de vida, permitiendo mejorar sustancialmente el pronóstico y la calidad de vida de los niños afectados¹².

Su desarrollo comenzó en la década de 1960 con la introducción de la prueba de Guthrie para la detección de la fenilcetonuria, una enfermedad metabólica hereditaria^o en la que el diagnóstico y tratamiento tempranos permiten prevenir el deterioro neurológico grave que experimentarían estos pacientes en caso de no ser tratados a tiempo. Este avance marcó el inicio de los programas poblacionales de cribado neonatal y demostró que la detección precoz de determinadas enfermedades podía modificar significativamente su historia natural. En España, los primeros programas de cribado neonatal se implantaron a finales de los años sesenta y principios de los setenta, centrándose inicialmente en la detección de fenilcetonuria y, posteriormente, de hipotiroidismo congénito. Durante las décadas siguientes, los avances en el

conocimiento de las enfermedades metabólicas hereditarias y el desarrollo de nuevas tecnologías diagnósticas permitieron ampliar progresivamente el número de patologías incluidas en los programas de cribado.

Un punto de inflexión se produjo con la incorporación de la espectrometría de masas en tándem^p, que permitió analizar simultáneamente múltiples metabolitos a partir de una única muestra de sangre seca obtenida mediante la conocida “prueba del talón”. Gracias a esta tecnología, el cribado neonatal pasó de centrarse en unas pocas enfermedades concretas a convertirse en una estrategia capaz de detectar de forma simultánea un amplio conjunto de errores congénitos del metabolismo y otras enfermedades hereditarias. Así, el cribado bioquímico se ha convertido en la base de la mayoría de los programas de cribado neonatal en todo el mundo.

En la actualidad, el cribado neonatal en España se realiza fundamentalmente mediante el análisis de muestras de sangre seca obtenidas entre las 24 y 72 horas de vida. La cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud incluye un conjunto básico de enfermedades para las que existe evidencia de que el diagnóstico precoz mejora de forma significativa el pronóstico clínico. Entre ellas, además de la fenilcetonuria, el hipotiroidismo congénito, ya mencionadas, se encuentran la fibrosis quística, diversas alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos y aminoácidos, la anemia falciforme, la hiperplasia suprarrenal congénita y la deficiencia de biotinidasa¹³.

Los continuos avances en las tecnologías diagnósticas han permitido incrementar progresivamente la capacidad de detección de los programas de cribado neonatal. Actualmente, la combinación de la espectrometría de masas en tándem, de nuevas técnicas bioquímicas y de pruebas de segundo nivel permite identificar de cincuenta a sesenta enfermedades mediante marcadores bioquímicos¹⁴. Las pruebas de segundo nivel son necesarias para confirmar o descartar determinadas enfermedades, ya que, algunos marcadores no presentan la especificidad deseada, lo que puede generar resultados falsamente positivos. En este sentido, la **incorporación de pruebas genéticas** se ha producido de forma puntual en determinadas patologías, como ocurre con la atrofia muscular espinal y la fibrosis quística, en este último caso mediante una prueba genética utilizada como segundo nivel, tras la detección



inicial de un marcador bioquímico¹³. No obstante, muchas enfermedades genéticas continúan sin poder detectarse mediante los métodos bioquímicos convencionales, bien por la ausencia de biomarcadores específicos o por las limitaciones inherentes a estas aproximaciones. Este escenario, unido al desarrollo de tecnologías de secuenciación cada vez más rápidas y accesibles y a la disponibilidad de terapias dirigidas¹⁵, ha impulsado el **interés por estrategias capaces de analizar directamente la información genética desde el nacimiento**, como el **estudio del genoma neonatal**.

Esta aplicación puede resultar especialmente relevante en diferentes patologías de inicio temprano y en las **enfermedades raras**, que constituyen una prioridad de salud pública a nivel mundial, ya que afectan a aproximadamente 300 millones de personas y su diagnóstico durante el periodo neonatal podría permitir instaurar intervenciones tempranas capaces de prevenir la aparición de discapacidades permanentes¹⁶. Dentro de estas patologías podemos encontrar subgrupos de patologías, como las enfermedades neuromusculares, inmunodeficiencias, enfermedades hematológicas, enfermedades endocrinas, enfermedades cardíacas, o enfermedades digestivas congénitas¹⁶.

En cuanto a las **enfermedades neuromusculares**, la inclusión del estudio de la genómica del neonato en el cribado neonatal resulta esencial en patologías como la atrofia muscular espinal. La atrofia muscular espinal es una enfermedad de la neurona motora inferior con herencia autosómica recesiva cuyos pacientes presentan debilidad muscular progresiva y atrofia muscular. La enfermedad está causada por alteraciones en el gen de supervivencia de la neurona motora (SMN1). En aproximadamente el 95% de los casos, los pacientes presentan una delección homocigota del gen SMN1, mientras que el 5% restante conserva este gen, aunque albergan otras mutaciones que comprometen su función. Además, existe un gen estrechamente relacionado, denominado SMN2, que actúa como el principal modificador de la enfermedad. Numerosos estudios han demostrado que existe una relación inversa entre el número de copias de SMN2 y la gravedad de las manifestaciones clínicas, de modo que los individuos con un mayor número de copias suelen presentar fenotipos menos severos. Por este motivo, la determinación del número de copias de SMN2 constituye actualmente una herramienta de gran utilidad para estimar la evolución

y la severidad de la enfermedad. En este sentido, la disponibilidad de tratamientos modificadores de la enfermedad ha puesto de manifiesto la importancia crítica de establecer el diagnóstico durante las primeras semanas de vida. Actualmente, la atrofia muscular espinal ya forma parte de los programas de cribado neonatal y se detecta mediante pruebas genéticas dirigidas. La evidencia científica ha demostrado que la identificación de los pacientes en fase presintomática permite iniciar precozmente terapias específicas, como la terapia génica o los moduladores del gen SMN2, lo que se traduce en mejoras sustanciales de la supervivencia, el desarrollo motor y la calidad de vida en comparación con los pacientes diagnosticados tras la aparición de los síntomas^{17,18}.

Enfermedades neuromusculares, como la distrofia muscular de Duchenne, la enfermedad de Pompe, la leucodistrofia metacromática, la enfermedad de Krabbe o determinadas epilepsias monogénicas, se consideran, actualmente, candidatas prioritarias para su incorporación a programas de cribado genómico neonatal. La posibilidad de identificar a los pacientes durante el periodo presintomático permitiría iniciar tratamientos o medidas de seguimiento especializadas de forma temprana, maximizando el beneficio clínico y reduciendo el riesgo de discapacidad permanente. En consecuencia, las enfermedades neuromusculares constituyen uno de los grupos de patologías con mayor potencial para beneficiarse de la integración de la genómica en los programas de cribado neonatal¹⁹.

Asimismo, en el caso de las **inmunodeficiencias primarias**, la incorporación de herramientas genómicas al cribado neonatal es de gran valor, debido a la elevada heterogeneidad genética que caracteriza a este grupo de enfermedades. Las inmunodeficiencias primarias son trastornos congénitos de origen genético que afectan al desarrollo o al funcionamiento de los distintos componentes del sistema inmunitario y que predisponen a los pacientes a infecciones graves y recurrentes. El retraso en su diagnóstico se asocia a complicaciones importantes y a un incremento significativo de la morbilidad. En la actualidad, se han descrito más de 300 alteraciones genéticas diferentes capaces de causar inmunodeficiencias primarias, cifra que continúa aumentando a medida que avanzan las técnicas de diagnóstico molecular. La clasificación IUIS (*International Union of Immunological Societies*) de 2024 recoge 559 entidades relacionadas con 508 genes y 17 fenocopias, cifras que muestran la elevada heterogeneidad del grupo²⁰.

Entre ellas, la inmunodeficiencia combinada grave (SCID, por sus siglas en inglés) constituye una de las formas más severas de inmunodeficiencia primaria. Esta enfermedad se caracteriza por una ausencia o disminución profunda de linfocitos T y, dependiendo del defecto molecular subyacente, puede acompañarse también de alteraciones en los linfocitos B y NK (*Natural Killer*, en inglés). Debido a su rápida evolución y a la elevada mortalidad asociada en ausencia de tratamiento, la SCID se considera una auténtica urgencia inmunológica que requiere un diagnóstico y tratamiento precoces. Actualmente, numerosos programas de cribado neonatal incluyen la detección de SCID mediante la cuantificación de los círculos de escisión del receptor de células T (TRECs, por sus siglas en inglés) pequeños fragmentos circulares de ADN generados durante la maduración de los linfocitos T que actúan como marcadores indirectos de la función tímica. No obstante, aunque esta estrategia permite identificar la mayoría de los casos de SCID, se ha demostrado que determinadas formas de la enfermedad, especialmente aquellas en las que el defecto molecular se sitúa en etapas posteriores al reordenamiento del receptor de células T, pueden pasar desapercibidas.

La diversidad genética de las inmunodeficiencias primarias hace que no exista una única prueba capaz de detectar de forma fiable todas las entidades incluidas en este grupo. En este contexto, los avances en el desarrollo de tecnologías de secuenciación de nueva generación junto con su creciente accesibilidad, las convierten en una herramienta con potencial para ampliar las capacidades del cribado neonatal, y han impulsado el interés por su aplicación en programas de cribado neonatal. Estas aproximaciones podrían permitir la identificación precoz de un espectro más amplio de inmunodeficiencias primarias, incluidas aquellas que no son detectadas mediante los métodos convencionales basados en TRECs, favoreciendo así una intervención temprana y una mejora sustancial del pronóstico de los pacientes²¹.

Del mismo modo, se prevé un impacto relevante en determinadas **enfermedades hematológicas hereditarias** como las hemoglobinopatías. Entre ellas, la enfermedad de células falciformes es una de las hemoglobinopatías más frecuentes a nivel mundial y comprende un conjunto de trastornos genéticamente relacionados causados por alteraciones en el gen de la β -globina (HBB). Aunque se trata de una enfermedad monogénica, existen diferentes

genotipos asociados a manifestaciones clínicas y necesidades terapéuticas distintas. La detección temprana resulta fundamental para garantizar la instauración precoz de medidas preventivas, como la profilaxis antibiótica, ya que las personas con anemia falciforme son susceptibles a infecciones, con mayor frecuencia en el tracto respiratorio o septicemias, y el seguimiento especializado, que han demostrado reducir significativamente la morbimortalidad asociada a la enfermedad. Actualmente, el cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes se basa principalmente en métodos convencionales de análisis de hemoglobinas, como el enfoque isoelectrónico, la cromatografía líquida de alta resolución o la electroforesis capilar, técnicas que permiten identificar la mayoría de los casos afectados pero que presentan limitaciones para diferenciar determinados genotipos con implicaciones clínicas distintas.

En este aspecto, la incorporación de pruebas moleculares al cribado neonatal ha demostrado aportar un importante valor añadido. El análisis genético del gen HBB permite confirmar con precisión el genotipo responsable de la enfermedad y evitar errores diagnósticos que podrían condicionar tanto el asesoramiento genético a las familias como las decisiones terapéuticas posteriores. Además, la identificación genética temprana facilita la aplicación adecuada de tratamientos modificadores de la enfermedad y evita intervenciones innecesarias en pacientes con formas benignas. Por ello, la incorporación progresiva de herramientas genómicas y de secuenciación molecular al cribado neonatal de las hemoglobinopatías se considera una estrategia con potencial para mejorar la precisión diagnóstica y optimizar el manejo clínico desde los primeros meses de vida^{22,23}.

Por otro lado, las **enfermedades endocrinas hereditarias** constituyen otro de los grupos de patologías que podrían beneficiarse de la incorporación de la genómica al cribado neonatal. Aunque algunos trastornos endocrinos, como el hipotiroidismo congénito o la hiperplasia suprarrenal congénita, ya forman parte de los programas de cribado neonatal convencionales mediante la determinación de biomarcadores específicos, existe un amplio conjunto de enfermedades endocrinas monogénicas que no pueden identificarse de forma eficaz mediante estas estrategias. Entre ellas, se encuentran diversas formas de diabetes neonatal, trastornos congénitos del crecimiento y alteraciones de la función hipofisaria como los trastornos



hipotalámico-hipofisarios, trastornos del calcio-paratiroideos, y otros síndromes endocrinos raros como los síndromes multisistémicos, cuyo diagnóstico suele retrasarse hasta la aparición de manifestaciones clínicas. En muchos casos, este retraso puede condicionar complicaciones irreversibles y limitar la efectividad de las intervenciones terapéuticas disponibles. En este sentido, el cribado genómico neonatal surge como una herramienta con potencial para ampliar considerablemente el espectro de enfermedades endocrinas detectables desde el nacimiento²⁴.

Asimismo, las **enfermedades cardíacas hereditarias** constituyen uno más de los grupos de patologías que podrían beneficiarse de la incorporación de la genómica al cribado neonatal. Dentro de ellas, las arritmias cardíacas hereditarias ocupan un lugar especialmente relevante debido a su asociación con episodios de síncope, arritmias ventriculares malignas y muerte súbita en individuos previamente asintomáticos. Estas enfermedades pertenecen principalmente al grupo de las denominadas canalopatías cardíacas hereditarias, trastornos causados por variantes patogénicas en genes que codifican canales iónicos o proteínas reguladoras implicadas en la generación y propagación del impulso eléctrico cardíaco. Entre las entidades más representativas se encuentran el síndrome de QT largo, el síndrome de Brugada, la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica y el síndrome de QT corto²⁵. A diferencia de las cardiopatías congénitas estructurales, estos trastornos suelen desarrollarse en corazones anatómicamente normales, lo que dificulta su identificación mediante los programas convencionales de evaluación neonatal. Dada esta situación, la secuenciación genómica ha demostrado ser una herramienta útil para la detección precoz de estas enfermedades. Un ejemplo paradigmático es el síndrome de QT largo, una canalopatía hereditaria causada principalmente por alteraciones en genes como *KCNQ1*, *KCNH2* o *SCN5A*, que pueden predisponer a arritmias potencialmente letales desde los primeros meses de vida. En este sentido, un estudio demostró la viabilidad de diagnosticar esta enfermedad en un recién nacido de tan solo diez días de vida mediante secuenciación rápida del genoma completo, poniendo de manifiesto el potencial de las tecnologías genómicas para identificar de forma temprana enfermedades que pueden pasar desapercibidas mediante las estrategias convencionales de cribado²⁶.

Por último, algunas **enfermedades digestivas**, como ciertos tipos de diarreas congénitas y enteropatías

hereditarias, también destacan como patologías que podrían beneficiarse de la incorporación de la genómica al cribado neonatal. Estas son un conjunto heterogéneo de enfermedades de origen genético que suelen manifestarse desde los primeros días o meses de vida mediante diarrea crónica grave, malabsorción, retraso ponderoestatural⁹ y, en muchos casos, dependencia de nutrición parenteral. Aunque comparten una presentación clínica similar, estas enfermedades comprenden múltiples mecanismos fisiopatológicos, incluyendo defectos de digestión y absorción de nutrientes, alteraciones del transporte de electrolitos, trastornos de diferenciación de los enterocitos y defectos en la regulación inmunitaria intestinal. Debido a esta complejidad, el diagnóstico suele requerir un abordaje multidisciplinar y puede retrasarse considerablemente. Sin embargo, para muchas de estas entidades ya se conocen los genes responsables, por lo que el análisis molecular se ha convertido en una herramienta fundamental para alcanzar un diagnóstico preciso y orientar el manejo clínico²⁷. En este contexto, la secuenciación genómica ofrece una oportunidad única para mejorar la identificación precoz de estas enfermedades. En un estudio reciente, se caracterizó la arquitectura genética de las diarreas congénitas y enteropatías monogénicas mediante el análisis del exoma o genoma de lactantes con sospecha clínica de estas patologías, identificando variantes causales en casi la mitad de los casos estudiados y describiendo además nuevos genes implicados en su desarrollo. Estos hallazgos ponen de manifiesto la extraordinaria heterogeneidad genética de este grupo de enfermedades y refuerzan el papel de la genómica como herramienta diagnóstica de gran valor. Además, la identificación temprana de la alteración genética subyacente puede facilitar la aplicación de intervenciones específicas, como modificaciones dietéticas, tratamientos farmacológicos dirigidos o estrategias terapéuticas individualizadas, antes de que se produzcan complicaciones graves²⁸.

La estrategia más completa para el cribado neonatal es el WGS, ya que analiza de manera integral el material genético y tiene una gran capacidad para detectar variantes patogénicas que podrían pasar desapercibidas mediante paneles génicos o WES. De hecho, la aplicación de WGS en pacientes previamente estudiados mediante WES ha permitido identificar un mayor número de variantes patogénicas. De esta manera, el uso de WGS puede evitar exploraciones diagnósticas adicionales y acortar los

⁹ Se refiere a cualquier niño que no aumenta de peso o estatura el ritmo esperado para su edad y sexo según las tablas médicas estándares de crecimiento.

GENOMAS NEONATALES EN LA MEDICINA DEL FUTURO

procesos diagnósticos, posicionándose como una potencial herramienta de elevado valor clínico para el futuro de la genómica neonatal²⁹.

En la actualidad, **el uso de la secuenciación genómica como estrategia para ampliar el cribado neonatal se está explorando en diferentes iniciativas interna-**

cionales en países como Estados Unidos, Australia, Reino Unido, Italia y España, entre otros, con el objetivo de crear programas de cribado genómico que permitan detectar precozmente enfermedades genéticas con tratamiento disponible¹³. A continuación, se destacan algunas de las iniciativas más relevantes en este campo (ver Tabla 2).

Tabla 2. Principales iniciativas de cribado genómico neonatal. Elaboración propia a partir de¹⁶.

PAÍS/REGIÓN	PROYECTO	ESTRATEGIA DE SECUENCIACIÓN	N.º RECIÉN NACIDOS	CONDICIONES EVALUADAS*
Estados Unidos	GUARDIAN study ³⁰	WGS	100.000	~ 450
Estados Unidos	BabySeq ³¹	WGS	1.000	~ 1.000
Australia	BabyScreen+ ³²	WGS	1.000	~ 550
Reino Unido	Generation Study ³³	WGS	100.000	~ 250
Unión Europea	Screen4Care ³⁴	Panel genético	18.000	245
España	CRINGENES ³⁵	Panel genético/WGS	~ 2.500	300-400
España	GENEBORN ^{36,37}	WGS	~ 1.000	508

* Número aproximado de enfermedades o condiciones incluidas en el análisis cuando la información está disponible.

PREDICCIÓN DE RIESGO DE ENFERMEDADES

Además de facilitar la detección precoz de enfermedades graves y potencialmente tratables, el estudio del genoma en el periodo neonatal abre la posibilidad de **estimar la predisposición genética** a desarrollar determinadas enfermedades a lo largo de la vida. El análisis genómico permite obtener información sobre variantes genéticas asociadas a enfermedades de aparición más tardía, lo que podría favorecer el diseño de estrategias de prevención, seguimiento clínico e intervenciones personalizadas desde edades tempranas. Esta capacidad predictiva constituye una de las aplicaciones más prometedoras, aunque también más debatidas, del cribado genómico neonatal, especialmente en relación con enfermedades multifactoriales, como el cáncer, en las que el componente genético representa solo una parte del riesgo individual.

La mayoría de las enfermedades comunes no se deben al defecto de un único gen, sino que son el resultado de la interacción entre cientos o miles de variantes genéticas de pequeño efecto y diversos factores ambientales, como la alimentación, la actividad física, el estrés o los hábitos de vida. Estas enfermedades son las denominadas enfermedades poligénicas o multifactoriales, y entre ellas se incluyen patologías de elevada prevalencia como la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, la obesidad, la enfermedad de Alzheimer, el asma o determinados trastornos psiquiátricos. Debido a esta complejidad, la identificación de una única variante genética no resulta suficiente para estimar el riesgo individual de desarrollar estas enfermedades⁶.

En este contexto, el análisis del genoma completo permite calcular las denominadas **puntuaciones de riesgo poligénico** (PRS, por sus siglas en inglés), herramientas que permiten estimar la probabilidad de que una persona



desarrolle determinadas enfermedades complejas a partir de su información genética⁶ (para más información ver [Informe Anticipando Predicción de Riesgo de Enfermedad en Poblaciones](#)). Se obtienen mediante el análisis conjunto de cientos o miles de variantes genéticas asociadas con una enfermedad y su integración mediante métodos estadísticos. El resultado es una puntuación que refleja la contribución acumulada de estas variantes al riesgo individual de padecer dicha enfermedad³⁸. Estos cálculos pueden realizarse desde el nacimiento, ya que la información genética permanece estable a lo largo de la vida, lo que convierte al estudio del genoma neonatal en una potencial fuente de información para la **estratificación temprana del riesgo**. Aunque la utilidad clínica de los PRS continúa siendo limitada y requiere una interpretación prudente, ya que el riesgo final también depende de numerosos factores ambientales y muchas personas con puntuaciones elevadas nunca desarrollarán la enfermedad, se espera que el incremento del conocimiento sobre la arquitectura genética de las enfermedades y el desarrollo de modelos predictivos más precisos permitan mejorar progresivamente su capacidad predictiva⁶.

En este mismo ámbito, la detección precoz de **síndromes de predisposición al cáncer pediátrico** constituye una aplicación potencialmente relevante, dado que determinadas variantes genéticas se asocian a un mayor riesgo de desarrollar neoplasias durante la infancia. En la actualidad, se reconoce que el cáncer infantil es una enfermedad de origen multifactorial, en la que intervienen factores genéticos aún no completamente caracterizados, con una participación importante del sistema inmunitario y una influencia modulada por la exposición a factores ambientales. Los avances en las tecnologías NGS han permitido principalmente ampliar el conocimiento sobre la base genética del cáncer infantil, detectar mutaciones germinales⁷ predisponentes con una precisión elevada³⁹, e incluso inferir el tipaje HLA⁸, proporcionando información inmunológica relevante.

En este sentido, un estudio basado en la secuenciación del genoma de 1.120 pacientes pediátricos con cáncer identificó mutaciones germinales predisponentes en el 8,5% de los casos, frente al 1% observado en la población control. Los genes más frecuentemente mutados en los pacientes afectados fueron TP53, APC, BRCA2, NF1, PMS2, RB1 y RUNX1, todos ellos implicados en síndromes de predisposición tumoral. En concreto, TP53

es el gen causal del síndrome de Li-Fraumeni⁴⁰, mientras que APC se asocia a la poliposis adenomatosa familiar⁴¹. BRCA2 participa en el síndrome de predisposición a cáncer de mama y ovario hereditario⁴², NF1 es responsable de la neurofibromatosis tipo 1⁴³, y PMS2 forma parte del síndrome de Lynch⁴⁴. Por su parte, RB1 se relaciona con el retinoblastoma hereditario⁴⁵ y RUNX1 con un síndrome de predisposición a neoplasias hematológicas familiares⁴⁶. Estos resultados plantean la posibilidad de que, en el futuro, el estudio del genoma neonatal contribuya a identificar a aquellos individuos con mayor riesgo de desarrollar determinados tumores, facilitando su seguimiento clínico y el asesoramiento genético de sus familias. No obstante, los propios autores subrayan que esta posibilidad continúa planteando importantes interrogantes sobre su coste-efectividad, las implicaciones éticas y los criterios para seleccionar a los individuos que realmente podrían beneficiarse de estas estrategias⁴⁷.

Aunque en el cáncer pediátrico las estrategias de prevención disponibles resultan todavía limitadas en su eficacia, la **identificación de susceptibilidad hereditaria** puede tener un valor significativo tanto para el paciente como para su familia. En algunos casos, este conocimiento permitiría implementar medidas de vigilancia orientadas a la detección temprana del proceso maligno, tanto en el individuo afectado como en familiares con posible riesgo aumentado³⁹. En definitiva, el análisis genómico neonatal también permite identificar el **estado de portador de enfermedades genéticas recesivas**, lo que tiene implicaciones no solo para el propio individuo en etapas posteriores de su vida, sino también para el asesoramiento genético a familiares.

DIAGNÓSTICO PRECOZ DE ENFERMEDADES

A diferencia del cribado genómico neonatal, que plantea su aplicación de forma universal a todos los recién nacidos, el estudio genómico con finalidad diagnóstica puede utilizarse en neonatos con **sospecha clínica de una enfermedad genética**, especialmente cuando no se ha realizado previamente un cribado genómico neonatal. Este enfoque puede ser particularmente relevante ante enfermedades asociadas a una elevada morbilidad

⁷La predisposición genética al cáncer está relacionada con alteraciones genéticas presentes en todas las células del organismo. Estas alteraciones, conocidas como mutaciones germinales, se originan en la línea germinal y son de carácter precigótico, es decir, se producen antes de la formación del cigoto. Pueden transmitirse de forma hereditaria o surgir como una mutación de novo en una célula germinal de los progenitores, ya sea en el óvulo o en el espermatozoide. ⁸El tipaje HLA o tipificación HLA es una técnica de análisis molecular utilizada para identificar las variantes de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) presentes en la superficie de las células del sistema inmunitario. Estas moléculas están codificadas por genes localizados en el complejo principal de histocompatibilidad (MHC), situado en el cromosoma 6. En los seres humanos, este complejo recibe el nombre de sistema HLA y engloba un conjunto de genes esenciales para la respuesta inmunológica, ya que participan en la presentación de antígenos a los linfocitos T y en la activación de la inmunidad adaptativa.

y mortalidad en las primeras etapas de la vida. De hecho, en el 50% de los niños ingresados en UCI neonatales que fallecen durante el primer año de vida se sospecha una enfermedad genética, pero el diagnóstico solo llega a confirmarse en el 20–30% de los casos, con frecuencia de forma tardía o incluso tras el fallecimiento del paciente⁴⁸. En este contexto, el estudio del genoma neonatal para la detección de alteraciones genéticas y establecer un diagnóstico es especialmente relevante a través de diferentes estrategias y aproximaciones como la secuenciación rápida o ultrarrápida.

Diversos estudios han demostrado la utilidad de la secuenciación rápida como estrategia diagnóstica de primera línea en pacientes ingresados en UCI neonatales^{48,49,50,51}. La urGS fue descrita por primera vez hace aproximadamente doce años como una herramienta clínica diseñada específicamente para el diagnóstico de enfermedades genéticas en un plazo de alrededor de 48 horas. Su principal aplicación se centra en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos neonatales, pediátricos y cardiovasculares, y ha ido evolucionando hasta convertirse en un sistema escalable para el diagnóstico molecular de enfermedades genéticas, la identificación metagenómica de patógenos⁴ y la orientación de intervenciones terapéuticas en niños hospitalizados⁹.

La rGS y la rES, son variantes de la urGS, aunque presentan un tiempo de obtención de resultados de entre 10 y 14 días y, en el caso de la rES, el análisis se limita aproximadamente al 2% del genoma, correspondiente a los exones de los genes. La evidencia acumulada en los últimos años ha demostrado que tanto la urGS como la rGS y la rES son herramientas eficaces para el diagnóstico de enfermedades genéticas monogénicas. Además, al tratarse de pruebas no dirigidas a un gen específico, permiten identificar variantes patogénicas independientemente del mecanismo molecular implicado, lo que las convierte en métodos de diagnóstico de amplio alcance y elevada utilidad clínica.

La urGS puede identificar un amplio espectro de enfermedades genéticas en recién nacidos y niños críticamente enfermos, incluyendo, entre otras, enfermedades metabólicas, neuromusculares, endocrinas, hematológicas y cardíacas. Cuando se utilizan tecnologías como la secuenciación de lectura larga, se aporta un valor adicional en enfermedades asociadas a variantes estructurales

complejas, expansiones repetitivas o regiones con elevada homología, como por ejemplo algunas enfermedades metabólicas (enfermedad de Gaucher y el síndrome de disfunción del metabolismo de la tiamina), neuromusculares (atrofia muscular espinal, distrofia muscular de Duchenne y distrofia miotónica tipo 1), trastornos endocrinos (hiperplasia suprarrenal congénita, por deficiencia de 21-hidroxilasa) y hematológicos (hemofilia A, específicamente la inversión del intrón 22, y diversas formas de α -talasemia), y condiciones cardíacas (miocardiopatía dilatada, canalopatías y arritmias graves). Por otro lado, también se pueden detectar síndromes de impronta como el síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Russell-Silver (o Silver-Russell) y distrofia muscular facioescapulohumeral tipo 1, y otros síndromes raros, gracias a la capacidad de algunas plataformas de URGs para detectar la metilación del ADN⁹. Además, una ventaja adicional de la URGs es su capacidad para identificar patógenos en niños con sospecha de sepsis, permitiendo un diagnóstico rápido de infecciones como la infección por citomegalovirus y otros patógenos causantes de sepsis neonatal, guiando el tratamiento antibiótico o antiviral inmediato⁹.

Por último, la implementación temprana de tecnologías de secuenciación rápida y ultrarrápida no solo mejoraría la utilidad clínica, sino que puede tener un impacto significativo en los costes sanitarios, principalmente al reducir la duración de la estancia hospitalaria y optimizar el manejo clínico de estos pacientes^{52,9}.

IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES FARMACOGENÓMICAS PARA EL TRATAMIENTO DE PRECISIÓN

La farmacogenómica ha adquirido una importancia creciente debido a su capacidad para mejorar la seguridad de los tratamientos farmacológicos, **permitiendo identificar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de determinados fármacos**, así como a aquellos con un riesgo elevado de presentar reacciones adversas graves relacionadas con variantes genéticas. Sin embargo, gran parte de la evidencia disponible procede de estudios realizados en población adulta. En el ámbito pediátrico, aunque los resultados obtenidos hasta la fecha



son prometedores, los avances en las tecnologías de secuenciación han ampliado las posibilidades de utilizar la farmacogenómica como una **herramienta para optimizar la selección y el uso seguro de los medicamentos desde las primeras etapas de la vida**.

En la práctica clínica actual, la mayoría de los estudios farmacogenómicos se basan en técnicas de genotipado dirigidas a detectar variantes genéticas concretas cuya influencia sobre la respuesta a determinados medicamentos ha sido ampliamente demostrada. Entre las metodologías más utilizadas se encuentran la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la espectrometría de masas, los inmunoensayos basados en microesferas y los microarrays, todas ellas orientadas a identificar variantes con relevancia clínica conocida. Por otra parte, el estudio del genoma neonatal a través de la secuenciación WES y WGS, ofrece la posibilidad de detectar de forma simultánea variantes farmacogenómicas clínicamente relevantes. Favoreciendo así una aproximación más integral a la medicina de precisión y facilitando la personalización de los tratamientos farmacológicos desde el momento del diagnóstico.

En este sentido, un estudio realizado con una cohorte de 98 niños demostró que la secuenciación del genoma completo es una herramienta útil para predecir de forma preventiva cómo responderá cada paciente a diversos medicamentos a lo largo de su vida. Los resultados revelaron que el 97% de los niños analizados portaban al menos una variante genética “accionable”, implicando que

casi todos los individuos poseen particularidades en su ADN que afectan directamente a la eficacia o la seguridad de los fármacos. La relevancia clínica de este estudio se apoya en que ya existen recomendaciones de ajuste terapéutico muy sólidas elaboradas por organismos internacionales como el CPIC (Consortio de Implementación de Farmacogenética Clínica), el DPWG (Grupo de Trabajo de Farmacogenética Holandés) y la FDA (*Food and Drug Administration*). Entre las variantes identificadas destacan genes como el CYP2D6, crucial para ajustar dosis de analgésicos como la codeína o antidepresivos; el TPMT^u, que permite prevenir toxicidades potencialmente mortales en tratamientos de quimioterapia o enfermedades autoinmunes; y el SLCO1B1, esencial para evitar dolores musculares causados por estatinas para el colesterol. Asimismo, se detectaron variantes en genes HLA, que son fundamentales para prevenir reacciones alérgicas graves y a veces fatales ante medicamentos para la epilepsia o el Virus de la Inmunodeficiencia Humana⁵³.

En conclusión, esta información disponible desde el nacimiento puede contribuir a una medicina más personalizada, ayudando a seleccionar tratamientos más eficaces y a reducir el riesgo de efectos adversos. Además, algunos estudios piloto de cribado genómico neonatal ya incluyen el análisis de variantes farmacogenómicas clínicamente relevantes, de manera que esta información queda disponible desde etapas muy precoces y puede incorporarse a la historia clínica para orientar futuras decisiones terapéuticas.

^u Gen codificante de la enzima tiopurina metiltransferasa, enzima fundamental en farmacogenética que descompone medicamentos inmunosupresores como la azatioprina, mercaptopurina y tioguanina.





RETOS

A pesar de los importantes avances tecnológicos que se han producido en los últimos años y de las oportunidades que ofrece el estudio del genoma neonatal para transformar la detección y la prevención de enfermedades genéticas, su implementación en la práctica clínica continúa enfrentándose a numerosos retos. A continuación, se describen los principales retos agrupados en tres categorías: retos tecnológicos y analíticos, retos de implementación clínica y retos éticos y psicosociales.

RETOS ANALÍTICOS

- **Limitada capacidad de secuenciación y disponibilidad de infraestructuras informáticas.** La generalización del estudio del genoma neonatal requerirá una capacidad suficiente de secuenciación, tanto en términos de equipamiento y rendimiento de los laboratorios como de personal especializado, para procesar un número elevado de muestras dentro de plazos clínicamente adecuados. Asimismo, el aumento del volumen de datos genómicos disponibles de las personas en los sistemas sanitarios exigirá infraestructuras robustas para el almacenamiento y procesamiento de estos grandes volúmenes de datos. Además, dada la naturaleza sensible de la información genómica, estas infraestructuras deben garantizar la protección y seguridad de los datos.
- **Complejidad en la interpretación de variantes genómicas.** El análisis e interpretación de las variantes genómicas resulta complejo por distintos motivos. Por un lado, existen factores que dificultan asociar una variante con un estado de salud o enfermedad. Por ejemplo, la penetrancia y la expresividad variable de las variantes genéticas son fenómenos por los

que una misma variante patogénica puede provocar manifestaciones clínicas diferentes entre individuos o incluso no llegar a expresarse, y no es posible establecer con exactitud el riesgo real de enfermedad, estimar su gravedad o el momento de aparición de los síntomas, aspectos fundamentales para la toma de decisiones clínicas y el asesoramiento a las familias. Por otro lado, la detección de nuevas variantes o de variantes de significado incierto es especialmente relevante en el cribado de recién nacidos sanos y asintomáticos, donde la ausencia de manifestaciones clínicas impide establecer correlaciones fenotipo-genotipo⁵⁴.

- **Selección de genes y enfermedades candidatas para el cribado.** En el contexto concreto del cribado neonatal, se plantea como reto la definición de qué genes y enfermedades deben incluirse en los programas de cribado genómico neonatal. Si bien es cierto que se está trabajando en definir criterios objetivos como, por ejemplo, la disponibilidad de tratamientos, y herramientas como la inteligencia artificial, para la priorización y selección de qué genes y enfermedades incluir en este tipo de programas, existe una gran heterogeneidad entre los programas de cribado neonatal⁵⁵. Además, es importante tener en cuenta que la selección de enfermedades que se incluyan en estos programas no debe ser algo estático, sino que deben revisarse y actualizarse cuando sea conveniente⁵².

RETOS DE IMPLEMENTACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

- **Falta de definición de procesos y circuitos para la incorporación de la secuenciación del genoma**

neonatal en la práctica clínica. Actualmente no existen protocolos definidos o circuitos estandarizados que abarquen desde la obtención de muestras hasta la comunicación de resultados, así como la definición de protocolos para la confirmación diagnóstica, el seguimiento clínico y la derivación a los especialistas correspondientes. Esto puede retrasar y dificultar la implementación de la genómica neonatal en la práctica clínica, comprometiendo la eficiencia y coordinación del proceso asistencial.

- **Falta de profesionales especializados y reconocimiento de perfiles clave.** Para la incorporación de la genómica neonatal en la práctica clínica es necesario contar con profesionales capacitados y formados en la interpretación e información de resultados genómicos, así como en bioinformática. En España, además, las especialidades de Genética Médica y Genética de Laboratorio aún no están reconocidas, lo que limita la incorporación de estos perfiles profesionales esenciales para garantizar una atención adecuada en el contexto genómico.
- **Ventana temporal estrecha para la obtención de resultados y toma de decisiones.** A diferencia de otros ámbitos de la medicina genómica, el cribado neonatal se desarrolla en una ventana temporal muy reducida, en la que las decisiones diagnósticas y terapéuticas deben adoptarse con rapidez para maximizar el beneficio clínico. Esto supone que para obtener e interpretar resultados se dispone de plazos muy cortos, lo que añade complejidad a los procesos analíticos y exige flujos de trabajo altamente eficientes.
- **Inequidades territoriales en el acceso al cribado genómico neonatal.** Aunque el programa de cribado neonatal establece una cartera común de enfermedades que deben analizarse en todas las comunidades autónomas, cada una de ellas puede incorporar de forma adicional otras patologías a sus programas de cribado. Como consecuencia, pueden generarse en el número y tipo de enfermedades incluidas según el territorio, lo que daría lugar a una variabilidad en las oportunidades de diagnóstico precoz y acceso a intervenciones tempranas.

RETOS ÉTICOS Y PSICOSOCIALES

- **Riesgo de obtención de falsos positivos y falsos negativos.** Aunque las tecnologías genómicas han alcanzado niveles muy elevados de precisión, existe el riesgo de errores en los resultados del análisis. Los falsos positivos son errores por los cuales al realizar una prueba (en este caso, un análisis genómico) el resultado indica la presencia de una enfermedad determinada, cuando en realidad no la hay. Por otro lado, en los falsos negativos los resultados de la prueba indican ausencia de la enfermedad, cuando en realidad sí la hay. Estos resultados, especialmente en recién nacidos, pueden generar un importante impacto emocional en las familias, al provocar preocupación, ansiedad e incertidumbre mientras se realizan las pruebas complementarias necesarias para confirmar o descartar el diagnóstico. Además, los falsos positivos pueden dar lugar a exploraciones adicionales, un mayor consumo de recursos sanitarios y un incremento de la carga asistencial.
- **Dificultad a la hora de elaborar consentimientos informados adecuados.** Los consentimientos informados para la incorporación del genoma neonatal en la práctica clínica deben permitir a las familias comprender las implicaciones, beneficios y limitaciones de la prueba antes de su realización. Además, deben contemplar y explicar la posibilidad de obtener resultados inciertos, identificar hallazgos incidentales, detectar variantes cuya relevancia clínica pueda modificarse con el tiempo e informar sobre las opciones disponibles a la recepción de determinados resultados, lo que convierte su elaboración en un proceso especialmente complejo.
- **Identificación y notificación de hallazgos incidentales.** El desarrollo de técnicas de secuenciación masiva ha incrementado enormemente la cantidad de información genética obtenida en un único análisis. Como consecuencia, aumenta la probabilidad de identificar variantes genéticas con posible relevancia clínica que no guardan relación con la enfermedad o sospecha diagnóstica que motivó la prueba. Sin embargo, no todos los hallazgos tienen el mismo grado de evidencia científica ni la misma



utilidad clínica. Algunos identifican variantes claramente asociadas a enfermedades graves, y en otros casos no es posible predecir con certeza si una variante genética llegará a manifestarse clínicamente o cuál será su gravedad. Además, una misma variante puede adquirir un significado distinto conforme avanza el conocimiento científico. Por ello, la simple detección de una variante genética no siempre permite establecer con claridad cuál es su importancia clínica, lo que incrementa la complejidad del manejo de este tipo de información.

- **Identificación y notificación de información genómica clínicamente accionable.** La incorporación del estudio del genoma al cribado neonatal plantea el reto de definir qué información genética debe buscarse, analizarse y comunicarse a las familias. La gran cantidad de información generada por estas técnicas hace necesario establecer criterios claros para diferenciar aquella información **clínicamente accionable**, es decir, aquella que permite adoptar medidas preventivas, diagnósticas o terapéuticas con un beneficio demostrado para el recién nacido, de aquellos hallazgos cuya utilidad clínica es incierta o no tiene implicaciones asistenciales inmediatas.
- **Incertidumbre sobre la protección de los datos genómicos y gobernanza de la información.** La incorporación de la información genómica desde etapas muy tempranas de la vida plantea retos relacionados con la gestión, protección y utilización de unos datos que poseen un carácter permanente,

altamente identificativo y especialmente sensible de las personas. A diferencia de otras pruebas clínicas, el genoma contiene información que puede aportar conocimiento no solo sobre la salud presente y futura de una persona, sino también sobre sus familiares biológicos. En este contexto, persisten incertidumbres sobre aspectos como el almacenamiento a largo plazo de la información, las condiciones de acceso a los datos, los criterios para su reutilización con fines asistenciales o de investigación y las garantías para preservar su privacidad y confidencialidad.

- **Limitaciones para preservar la autonomía futura de la persona respecto a su información genética.** En el contexto del genoma neonatal, la decisión de realizar la prueba y conocer sus resultados corresponde a los progenitores, ya que el recién nacido carece de capacidad para decidir por sí mismo. Esta situación plantea el reto de garantizar que, una vez alcanzada la madurez suficiente o la mayoría de edad, la persona pueda ejercer un control efectivo sobre su propia información genética. En este sentido, surgen interrogantes sobre quién debe poder acceder a los resultados a lo largo de la vida, qué información debe mantenerse disponible y en qué condiciones el individuo podrá decidir qué resultados desea conocer, compartir o mantener en el ámbito privado. La naturaleza permanente de la información genómica y su potencial relevancia en diferentes etapas de la vida hacen que la preservación de la autonomía futura constituya uno de los principales desafíos éticos y organizativos de la implantación del genoma neonatal.





CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El estudio del genoma neonatal ofrece una oportunidad para avanzar hacia una medicina más preventiva, precoz y personalizada. Sus principales aplicaciones incluyen fundamentalmente la incorporación de la genómica al cribado neonatal y el diagnóstico rápido de enfermedades genéticas. Otras aplicaciones potenciales, aunque con un grado de madurez clínicamente diferente, son la estimación del riesgo de desarrollar determinadas patologías y la identificación de variantes farmacogenómicas.

En el ámbito del cribado neonatal, el mayor beneficio clínico se encuentra en enfermedades graves, de aparición temprana y clínicamente accionables, en las que la detección presintomática permite iniciar tratamientos o medidas preventivas capaces de mejorar el pronóstico. Por otra parte, como herramienta diagnóstica, la secuenciación rápida o ultrarrápida puede ser especialmente relevante en recién nacidos ingresados en unidades de cuidados intensivos con sospecha de enfermedad genética.

No obstante, su incorporación generalizada todavía presenta limitaciones a tener en cuenta. La interpretación de variantes, los falsos positivos, los hallazgos incidentales, la protección de los datos y la incertidumbre sobre algunas predicciones pueden generar consecuencias clínicas y emocionales no deseadas. Además, se requieren infraestructuras, profesionales especializados, circuitos asistenciales definidos y una inversión considerable.

Por ello, la genómica debe incorporarse como parte integrante de los programas de cribado neonatal, complementando los métodos bioquímicos y clínicos actualmente utilizados y no como una estrategia independiente ni como su sustitución indiscriminada. Su implantación deberá ser progresiva, basada en la evidencia y centrada

inicialmente en aquellas enfermedades para las que exista un beneficio clínico claro.

RECOMENDACIONES

- **Implementar la genómica neonatal en la práctica clínica de forma progresiva y basada en la evidencia.** La incorporación del estudio del genoma en la práctica clínica debe realizarse de forma gradual, previa realización de estudios piloto y experiencias controladas que permitan evaluar su utilidad clínica, coste-efectividad, impacto organizativo y aceptación social. En este sentido, el estudio del genoma puede incorporarse inicialmente como un complemento del cribado neonatal convencional.
- **Priorizar la detección de enfermedades graves, de inicio precoz y clínicamente accionables.** La selección de enfermedades y genes incluidos en los programas de cribado genómico neonatal debería centrarse inicialmente en aquellas patologías cuya historia natural sea suficientemente conocida y para las que exista una intervención preventiva, terapéutica o de seguimiento capaz de modificar su evolución.
- **Garantizar un consentimiento informado y criterios comunes para la comunicación de los resultados genómicos.** La incorporación del genoma neonatal requiere desarrollar procesos de consentimiento informado que permitan a las familias comprender el alcance, las limitaciones y las posibles implicaciones del estudio. Asimismo, es necesario

establecer criterios homogéneos para la comunicación de los resultados, definiendo cómo gestionar los hallazgos incidentales, las variantes de significado incierto y las variantes patogénicas clínicamente accionables, favoreciendo una práctica asistencial consistente y alineada con los principios éticos.

- **Establecer procesos y circuitos asistenciales comunes.** La implementación del genoma neonatal requiere definir y armonizar protocolos que abarquen todo el proceso, desde la obtención y análisis de las muestras hasta la validación y comunicación de los resultados, la confirmación diagnóstica, la derivación a los especialistas y el seguimiento clínico.
- **Impulsar la formación de profesionales** en genética, bioinformática y asesoramiento genético, especialmente en el área de neonatología, pediatría y otros profesionales implicados en el proceso asistencial.
- **Establecer mecanismos para la protección de la privacidad y la autonomía futura del menor.** Se deberán establecer mecanismos seguros de almacenamiento,

acceso, reutilización y reinterpretación de los datos genómicos que permitan proteger la privacidad y la autonomía de las personas.

- **Garantizar la equidad territorial y la sostenibilidad del sistema.** La implementación del cribado genómico neonatal debería evitar que el lugar de residencia condicione el acceso al cribado, al diagnóstico precoz o a las intervenciones derivadas de los resultados. Para ello, será necesario avanzar hacia criterios comunes de implantación y acompañar su incorporación de modelos de financiación sostenibles, evaluaciones de coste-efectividad e indicadores que permitan monitorizar sus resultados.
- **Mantener en investigación las aplicaciones con utilidad clínica todavía limitada y favorecer la generación de nueva evidencia.** Determinadas aplicaciones, como algunas puntuaciones de riesgo poligénico o la predicción de enfermedades de aparición adulta, deberían continuar evaluándose en el ámbito de la investigación hasta disponer de evidencia suficiente sobre su utilidad clínica e implicaciones éticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Genómica: qué es, definición y ejemplos | Instituto Roche [Internet]. [citado 27 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://www.institutoroche.es/recursos/glosario/genomica>
2. Kingsmore SF, Cole FS. The Role of Genome Sequencing in Neonatal Intensive Care Units. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2022 Aug 31;23:427-448. doi: 10.1146/annurev-genom-120921-103442. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35676073; PMCID: PMC9844117.
3. Enfermedades genéticas: MedlinePlus en español | NIH [Internet]. [citado 1 de junio de 2026]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/geneticdisorders.html>
4. Tipos de herencia genética - Health in Code [Internet]. [citado 16 de junio de 2026]. Disponible en: <https://healthincode.com/informacion-al-paciente/informacion-sobre-genetica-y-enfermedades-hereditarias/conceptos-basicos-de-genetica/tipos-de-herencia-genetica/>
5. Variante de significado incierto (VUS) | National Human Genome Research Institute | NIH [Internet]. [citado 1 de junio de 2026]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Variante-de-significado-incierto-VUS>
6. Szalai C. Review Article Arguments for and against the whole-genome sequencing of newborns. *Am J Transl Res* [Internet]. 2023 [citado 5 de junio de 2026];15(10):6255-63. Disponible en: www.ajtr.org
7. Brancato D, Treccarichi S, Bruno F, Coniglio E, Vinci M, Saccone S, et al. NGS Approaches in Clinical Diagnostics: From Workflow to Disease-Specific Applications. *Int J Mol Sci.* 2025 Oct 1;26(19):9597. doi: 10.3390/ijms26199597. PMID: 41096862; PMCID: PMC12524640.
8. Heine Suñer D, Asensio VJ, Torres Juan L. Nuevas tecnologías genómicas y su aplicación en pediatría. *An Pediatr (Engl Ed).* 1 de noviembre de 2025;103(5). doi:10.1016/J.ANPEDI.2025.503899
9. Kingsmore SF, Nofsinger R, Ellsworth K. Rapid genomic sequencing for genetic disease diagnosis and therapy in intensive care units: a review. *NPJ Genom Med.* 2024 Feb 27;9(1):17. doi: 10.1038/s41525-024-00404-0. PMID: 38413639; PMCID: PMC10899612.
10. Kingsmore SF, Smith LD, Kunard CM, Bainbridge M, Batalov S, Benson W, et al. A genome sequencing system for universal newborn screening, diagnosis, and precision medicine for severe genetic diseases. *Am J Hum Genet.* 1 de septiembre de 2022;109(9):1605. doi:10.1016/J.AJHG.2022.08.003 PubMed PMID: 36007526.
11. Ministerio de Sanidad - Áreas - CRIBADO NEONATAL - PROGRAMAS [Internet]. [citado 6 de julio de 2026]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoNeonatal/home.htm>
12. Huang Z, Zhou W. Next-generation sequencing in newborn screening: Current status, challenges, and future perspectives. *Pediatr Investig.* 2026 Jan 6;10(1):70-85. doi: 10.1002/ped4.70030. PMID: 41726583; PMCID: PMC12921642.
13. Couce ML, Cernada M, Boix H, Sánchez-Redondo MD, Espinosa Fernández MG, González-Pacheco N, et al. Current situation and new steps in newborn screening in Spain. *An Pediatr (Engl Ed).* 1 de marzo de 2025;102(3). doi:10.1016/j.anpedi.2025.503775
14. la Marca G, Carling RS, Moat SJ, Yahyaoui R, Ranieri E, Bonham JR, et al. Current State and Innovations in Newborn Screening: Continuing to Do Good and Avoid Harm. *International Journal of Neonatal Screening.* MDPI; 2023. doi:10.3390/ijns9010015
15. Ziegler A, Chung WK. Universal newborn screening using genome sequencing: early experience from the GUARDIAN study. *Pediatric Research* 2024 97:4. 26 de octubre de 2024;97(4):1315-9. doi:10.1038/s41390-024-03647-w PubMed PMID: 39455856.
16. Stark Z, Scott RH. Genomic newborn screening for rare diseases. *Nat Rev Genet.* 2023 Nov;24(11):755-766. doi: 10.1038/s41576-023-00621-w. Epub 2023 Jun 29. PMID: 37386126.
17. Nishio H. Newborn screening for spinal muscular atrophy. *Lancet Child Adolesc Health.* 1 de marzo de 2023;7(3):146-7. doi:10.1016/S2352-4642(22)00378-9 PubMed PMID: 36669517.
18. Sonehara S, Bo R, Nambu Y, Iketani K, Lee T, Shimomura H, et al. Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: A 2.5-Year Experience in Hyogo Prefecture, Japan. *Genes* 2023, Vol 14, Page 2211. 14 de diciembre de 2023;14(12):2211. doi:10.3390/GENES14122211 PubMed PMID: 38137033.

19. Dangouloff T, Lang H, Benmhammed N, Servais L. Newborn screening and rapid genomic diagnosis of neuromuscular diseases. *J Neuromuscul Dis.* 1 de marzo de 2024;12(2):157. doi:10.1177/22143602241296286 PubMed PMID: 39973413.
20. Bousfiha AA, Jeddane L, Moundir A, Poli MC, Aksentijevich I, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, Morio T, Picard C, Puel A, Rezaei N, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Tangye SG, Meyts I. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *J Hum Immun.* 2025 Apr 15;1(1):e20250002. doi: 10.70962/jhi.20250002. PMID: 41608113; PMCID: PMC12829316.
21. King JR, Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. *J Clin Immunol.* 1 de enero de 2017;38(1):56. doi:10.1007/S10875-017-0455-X PubMed PMID: 29116556.
22. Cabello JF, Brower A, Shook LM, Ware RE. Advances and Gaps in Global Newborn Screening for Sickle Cell Disease. *International Journal of Neonatal Screening* 2026, Vol 12, Page 4. 21 de enero de 2026;12(1):4. doi:10.3390/IJNS12010004
23. Shook LM, Haygood D, Quinn CT. Clinical Utility of the Addition of Molecular Genetic Testing to Newborn Screening for Sickle Cell Anemia. *Front Med (Lausanne).* 10 de noviembre de 2021;8:734305. doi:10.3389/FMED.2021.734305/TEXT
24. Faivre L, Level C, Coutant R, Rodien P, Barlier A, Saveanu A, et al. Genomic newborn screening as a paradigm shift in rare disease management, with emphasis on endocrine conditions. *Ann Endocrinol (Paris).* 1 de mayo de 2026;87(3):102557. doi:10.1016/J.ANDO.2026.102557
25. Lieve KVV, Wilde AAM. Inherited ion channel diseases: a brief review. *Europace.* 28 de febrero de 2015;17 Suppl 2:ii1-6. doi:10.1093/EUROPACE/EUV105 PubMed PMID: 26842110.
26. Priest JR, Ceresnak SR, Dewey FE, Malloy-Walton LE, Dunn K, Grove ME, et al. Molecular Diagnosis of Long-QT syndrome at 10 Days of Life by Rapid Whole Genome Sequencing. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society.* 1 de octubre de 2014;11(10):1707. doi:10.1016/J.HRTHM.2014.06.030 PubMed PMID: 24973560.
27. Terrin G, Tomaiuolo R, Passariello A, Elce A, Amato F, Costanzo M Di, et al. Congenital Diarrheal Disorders: An Updated Diagnostic Approach. *International Journal of Molecular Sciences* 2012, Vol 13, Pages 4168-4185. 29 de marzo de 2012;13(4):4168-85. doi:10.3390/IJMS13044168 PubMed PMID: 22605972.
28. Gaibee Z, Warner N, Bugda Gwilt K, Li W, Guan R, Yourshaw M, et al. The Genetic Architecture of Congenital Diarrhea and Enteropathy. *New England Journal of Medicine.* 3 de abril de 2025;392(13):1297-309. doi:10.1056/
29. Brlek P, Bulić L, Bračić M, Projić P, Škaro V, Shah N, et al. Implementing Whole Genome Sequencing (WGS) in Clinical Practice: Advantages, Challenges, and Future Perspectives. *Cells* 2024, Vol 13, Page 504. 13 de marzo de 2024;13(6):504. doi:10.3390/CELLS13060504 PubMed PMID: 38534348.
30. GUARDIAN Study - [Internet]. [citado 26 de junio de 2026]. Disponible en: <https://guardian-study.org/>
31. The BabySeq Project [Internet]. [citado 26 de junio de 2026]. Disponible en: <https://www.babyseqproject.org/>
32. Home - BabyScreen+ [Internet]. [citado 26 de junio de 2026]. Disponible en: <https://babyscreen.mcri.edu.au/>
33. Generation Study - Generation Study [Internet]. [citado 26 de junio de 2026]. Disponible en: <https://www.generationstudy.co.uk/>
34. The Project | Screen4Care [Internet]. [citado 26 de junio de 2026]. Disponible en: <https://screen4care.eu/>
35. Cringenés | Una nueva dimensión del cribado neonatal. [Internet]. [citado 26 de junio de 2026]. Disponible en: <https://www.cringenés.com/>
36. BOE-A-2025-14573 Resolución de 4 de julio de 2025, del Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, por la que se publica el Convenio con la Fundación Ramón Areces, para la promoción y ejecución del «Proyecto Geneborn: Genoma Neonatal en España. P... [Internet]. [citado 1 de septiembre de 2026]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2025-14573
37. El Hospital Universitario de Toledo participa en el proyecto de cribado genómico en la atención neonatal GENEborn Gobierno de Castilla-La Mancha [Internet]. [citado 1 de septiembre de 2026]. Disponible en: <https://www.castillalamancha.es/>



- [actualidad/notasdeprensa/el-hospital-universitario-de-toledo-participa-en-el-proyecto-de-cribado-genomico-en-la-atencion](#)
38. Puntuaciones de riesgo poligénico | National Human Genome Research Institute | NIH [Internet]. [citado 1 de junio de 2026]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/Health/Genomics-and-Medicine/Puntuaciones-de-Riesgo-Polig%C3%A9nico>
 39. Carrasco Salas P, Lapunzina P, Pérez-Martínez A. Predisposición genética al cáncer infantil. *An Pediatr (Engl Ed)*. 1 de septiembre de 2017;87(3):125-7. doi:10.1016/J.ANPEDI.2017.01.011 PubMed PMID: 28283310.
 40. Síndrome de Li-Fraumeni | Sobre la enfermedad | GARD [Internet]. [citado 26 de junio de 2026]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/11860/sindrome-de-li-fraumeni>
 41. Hendren JR, Dabaghi E, Sommovilla J, Liska D. Review of Familial Adenomatous Polyposis: Current Understanding and Clinical Management. *JCO Oncol Pract*. 6 de enero de 2025. doi:10.1200/OP-25-00553 PubMed PMID: 41494143.
 42. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 1 de noviembre de 2020;28(6):1167. doi:10.1007/S12282-020-01148-2 PubMed PMID: 32862296.
 43. Neurofibromatosis tipo 1 | Sobre la enfermedad | GARD [Internet]. [citado 26 de junio de 2026]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12507/neurofibromatosis-tipo-1>
 44. Sinicrope FA. Lynch Syndrome–Associated Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 23 de agosto de 2018;379(8):764-73. doi:10.1056/NEJMCP1714533 PubMed PMID: 30134129.
 45. Dimaras H, Kimani K, Dimba EAO, Gronsdahl P, White A, Chan HSL, et al. Retinoblastoma. *The Lancet*. 14 de abril de 2012;379(9824):1436-46. doi:10.1016/S0140-6736(11)61137-9 PubMed PMID: 22414599.
 46. Cunningham L, Merguerian M, Calvo KR, Davis J, Deutch NT, Dulau-Florea A, et al. Natural history study of patients with familial platelet disorder with associated myeloid malignancy. *Blood*. 21 de diciembre de 2023;142(25):2146-58. doi:10.1182/BLOOD.2023019746 PubMed PMID: 37738626.
 47. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *New England Journal of Medicine*. 10 de diciembre de 2015;373(24):2336-46. doi:10.1056/
 48. de Castro MJ, González-vioque E, Barbosa-gouveia S, Salguero E, Rite S, López-suárez O, et al. Rapid phenotype-driven gene sequencing with the neoseq panel: A diagnostic tool for critically ill newborns with suspected genetic disease. *J Clin Med*. 1 de agosto de 2020;9(8):1-18. doi:10.3390/jcm9082362 PubMed PMID: 32718099.
 49. Martín López-Pardo B, Barbosa-Gouveia S, Vázquez-Mosquera ME, Reyes F, Falcão Reis C, Laranjeira F, et al. Transforming NICU care: rapid WES and transcriptomics—validation, social impact, and cost analysis. *Eur J Pediatr*. 1 de julio de 2025;184(7). doi:10.1007/s00431-025-06225-2 PubMed PMID: 40576830.
 50. Petrikin JE, Willig LK, Smith LD, Kingsmore SF. Rapid whole genome sequencing and precision neonatology. *Semin Perinatol*. 1 de diciembre de 2015;39(8):623-31. doi:10.1053/J.SEMPERI.2015.09.009 PubMed PMID: 26521050.
 51. D’Gama AM, Del Rosario MC, Bresnahan MA, Yu TW, Wojcik MH, Agrawal PB. Integrating rapid exome sequencing into NICU clinical care after a pilot research study. *npj Genomic Medicine* 2022 7:1. 5 de septiembre de 2022;7(1):51-. doi:10.1038/s41525-022-00326-9
 52. Goranitis I, Wu Y, Lunke S, White SM, Tan TY, Yeung A, et al. ARTICLE Is faster better? An economic evaluation of rapid and ultra-rapid genomic testing in critically ill infants and children. *Genetics in Medicine*. 2022;24:1037-44. doi:10.1016/j.gim.2022.01.013
 53. Cohn I, Paton TA, Marshall CR, Basran R, Stavropoulos DJ, Ray PN, et al. Genome sequencing as a platform for pharmacogenetic genotyping: a pediatric cohort study. *npj Genomic Medicine* 2017 2:1. 26 de mayo de 2017;2(1):19-. doi:10.1038/s41525-017-0021-8
 54. Cook S, Dunn E, Kornish J, Calderwood L, Campion MA, Cusmano-Ozog KP, et al. Molecular testing in newborn screening: VUS burden among true positives and secondary reproductive limitations via expanded carrier screening panels. *Genetics in Medicine*. 1 de abril de 2024;26(4):101055.

doi:10.1016/J.GIM.2023.101055 PubMed PMID: 38146699.

55. Minten T, Bick S, Adelson S, Gehlenborg N, Amendola LM, Boemer F, et al. Data-driven consideration of genetic disorders for global genomic newborn screening programs. *Genetics in Medicine*. 1 de julio de 2025;27(7):101443. doi:10.1016/J.GIM.2025.101443 PubMed PMID: 40357684.





Informe Anticipando
Microbioma



Informe Anticipando
**Medicina Preventiva
Personalizada**



Informe Anticipando
Biología de sistemas

2018



Informe Anticipando
Bioimpresión



Informe Anticipando
**Los datos en la era de la Medicina
Personalizada de Precisión**



Informe Anticipando
Ciencias ómicas

2019



Informe Anticipando
**Terapias Avanzadas:
Terapia celular y Terapia Génica**



Informe Anticipando
**Inteligencia Artificial en salud:
retos éticos y legales**



Informe Anticipando
Exposoma

2020



Informe Anticipando
**Farmacogenómica: el camino
hacia la personalización
del tratamiento**



Informe Anticipando
Nanomedicina



Informe Anticipando
Epigenómica

2021



Informe Anticipando
Nucleoma 4D



Informe Anticipando
Radiómica



Informe Anticipando
**Predicción de riesgo de
enfermedad en poblaciones
en la era de la Medicina
Personalizada de Precisión**

2022



Informe Anticipando
**Aplicaciones de la Inteligencia
Artificial en Medicina
Personalizada de Precisión**



Informe Anticipando
Vacunas de Precisión



Informe Anticipando
**Investigación Farmacológica
en la era de la Medicina
Personalizada de Precisión**

2023



Informe Anticipando
Fenotipado de Precisión



Informe Anticipando
**Tecnologías cuánticas
en la medicina del futuro**



Informe Anticipando
Nutrición de Precisión

2024



Informe Anticipando
**Actividad Física
en la medicina del futuro**



Informe Anticipando
**Salud Mental y Medicina
Personalizada de Precisión**



Informe Anticipando
**Estrategias Antimicrobianas
en la Medicina del Futuro**

2025



Informe Anticipando
**Inmunidad e inflamación
en la medicina del futuro**

2026



