



Actividad/Proceso:

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS

Objeto:

El objeto de este proceso es describir las actividades correspondientes a la detección precoz de las siguientes enfermedades: hipotiroidismo congénito (HC), fenilcetonuria (PKU), fibrosis quística (FQ), hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), anemia falciforme (AF), acidemia glutárica tipo I (GA-I), deficiencia de acil CoA-deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxiacil CoA-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), déficit de biotinidasa (DB), enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD), homocistinuria (HCY) , acidemia isovalérica (IVA), tirosinemia tipo I (TYR-I), acidemia metilmalónica (MMA), acidemia propiónica (PA), deficiencia de acil CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD), deficiencia primaria de carnitina (CUD), aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG), inmunodeficiencia combinada grave (SCID) y atrofia muscular espinal (AME), dentro del marco del Programa de Detección Precoz de Enfermedades Congénitas del Recién Nacido en Castilla y León.

Histórico de versiones:

Edición	Fecha de aprobación/ entrada en vigor	Motivo de las modificaciones
1	22/11/2016	
2	1/06/2018	Inclusión de nuevas enfermedades según lo establecido en la Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre. Modificación de los indicadores del proceso.
3	07/08/2020	Modificación del alcance del proceso e inclusión de la etapa solicitud de consentimiento informado. Modificación de los supuestos de toma de 2 ^a muestra. Modificación del punto de corte para la determinación de la fibrosis quística. Inclusión de información sobre análisis genético fibrosis quística. Inclusión del déficit de biotinidasa. Eliminación del anexo II (toma de muestras)
4	15/04/2021	Inclusión de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD), homocistinuria (HCY) y acidemia isovalérica (IVA).
5	17/03/2022	Actualización Anexo XV. Puntos de corte de cribado neonatal
6	18/04/2023	Actualización Anexo XV. Puntos de corte de cribado neonatal
7	01/06/2024	Inclusión de la enfermedad tirosinemia tipo I, acidemia metilmalónica y acidemia propiónica. Actualización Anexo XVIII. Puntos de corte de cribado neonatal Actualización de frecuencias esperadas de todas las enfermedades cribadas. Introducción del mensaje de texto (sms) como método informativo complementario en la repetición de muestras
8	01/09/2025	Inclusión de las enfermedades deficiencia de acil CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD), deficiencia primaria de carnitina (CUD), aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG), inmunodeficiencia combinada grave (SCID) y atrofia muscular espinal (AME), Actualización Anexo XVIII. Puntos de corte de cribado neonatal.





**FICHA DE PROCESO
DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES
CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN**

REDACCIÓN	
María García López.	Servicio de Promoción de la Salud y Salud Laboral. D. G de Salud Pública
Ana Cristina Muñoz Boyero Eva Barbón Alonso Diana Navarro Calderón	Laboratorio de Cribado Neonatal, Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León.

Las nuevas modificaciones (versión 8) entrarán en vigor a fecha 1 de septiembre de 2025.

Valladolid, a fecha de firma electrónica

La Jefa de Servicio de Programas Preventivos
M^a TERESA JIMÉNEZ LÓPEZ

La Directora General de Salud Pública
CRISTINA GRANDA CASTRO





IDENTIFICACIÓN DEL PROCESO

PROCESO:	PROGRAMAS DE DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDAD (PO-01)
SUBPROCESO:	DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS (PO-05-01)
TIPO:	PROCESO OPERATIVO
ACTIVIDAD:	Describir las actividades correspondientes a la realización precoz de enfermedades congénitas en el recién nacido en Castilla y León.

OBJETO DEL PROCESO

MISIÓN:	La misión de este proceso es que las actividades comprendidas en el mismo permitan iniciar en todos los niños que sea diagnosticada una enfermedad congénita el tratamiento de forma precoz, en fase presintomática de cara a mejorar el pronóstico y/o la evolución natural de la enfermedad.
ALCANCE:	El proceso se inicia con el alta del recién nacido en RENACyL y la solicitud de consentimiento a la madre/padre o representante legal. El proceso finaliza con la instauración del tratamiento a aquellos recién nacidos con enfermedad congénita confirmada.

AGENTES DEL PROCESO

PROPIETARIO:	Dirección General de Salud Pública (Servicio de Promoción de la Salud y Salud Laboral).
EQUIPO DE PROCESO:	Dirección General de Salud Pública (DGSP) Dirección General de Asistencia Sanitaria y Humanización (DGAS) Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León (CHEMCYL) Unidades Clínicas de referencia avanzada en enfermedades congénitas.
DESTINATARIOS:	Niños recién nacidos; madres y padres de los mismos. Médicos pediatras responsables de los niños con un resultado positivo. Unidades de referencia en enfermedades congénitas.





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

Edición: 8
Página: 4/61

ELEMENTOS DEL PROCESO

ENTRADAS y PROVEEDOR	El proveedor del proceso son las unidades de neonatología de los hospitales públicos y privados de Castilla y León, y en los casos que sea preciso los centros de salud, que realizan la toma de muestra de sangre al recién nacido.
MEDIOS Y RECURSOS:	Medios y recursos personales de las unidades de neonatología de los centros sanitarios públicos y privados de Castilla y León. Medios y recursos personales del CHEMCYL. Medios y recursos de la Dirección General de Salud Pública, tanto a nivel central como periférico. Medios y recursos de los Servicios de Pediatría de los hospitales pertenecientes a la Gerencia Regional de Salud y privados. Programa informático de gestión del programa (ENCO). Programa informático de gestión de recién nacidos (RENA).
NORMATIVA/PROCEDIMIENTOS/INSTRUCCIONES ASOCIADAS:	<ul style="list-style-type: none">Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.Orden SAN/553/2008, de 3 de abril, por la que se crea el Registro de Recién Nacidos en Castilla y León.Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud.Instrucción conjunta de los Directores Generales de Salud Pública y Asistencia Sanitaria por la que se organizan las Unidades de Referencia del Programa de Detección Precoz de Enfermedades Congénitas del Recién Nacido en Castilla y León
SALIDAS O RESULTADOS:	Informe de resultados y comunicación del resultado a madres y padres del recién nacido.





SISTEMA DE SEGUIMIENTO Y CONTROL DEL PROCESO

El sistema de seguimiento y control del proceso se realizará con periodicidad anual en base a los siguientes indicadores.

ETAPA 1. TOMA DE MUESTRA

Indicador	Óptimo	Aceptable
Número de recién nacidos analizados	--	--
Tasa de participación	≥ 99,5%	≥ 99%
Intervalo de tiempo entre la fecha de nacimiento y la fecha de toma de muestra (entre 48-72 h de vida).	≥ 99%	≥ 95%
Porcentaje de primeras muestras no válidas.	≤ 0,5%	≤ 2%
Trazabilidad (grado de cumplimiento del proceso de cribado por parte del laboratorio).	100% de los RN analizados completan el proceso de cribado	99% de los RN analizados completan el proceso de cribado

ETAPA 2. TRANSPORTE DE MUESTRAS

Indicador	Óptimo	Aceptable
Intervalo de tiempo entre la fecha de toma de la primera muestra y la fecha de recepción en el laboratorio (en días naturales).	P95 ≤ 3 días P99 ≤ 4 días	P95 ≤ 4 días

ETAPA 3. RECEPCIÓN DE LAS MUESTRAS, ANÁLISIS Y OBTENCIÓN DE RESULTADOS POR EL LABORATORIO

Indicador	Óptimo	Aceptable
Intervalo de tiempo entre la fecha de recepción en el laboratorio y la comunicación del resultado sobre la primera muestra válida.	P95 ≤ 3 días P99 ≤ 4 días	P95 ≤ 4 días
Intervalo de tiempo entre la fecha de nacimiento y la comunicación del resultado por parte del laboratorio sobre la primera muestra válida, positivo, negativo o dudoso (días naturales).	P99% ≤ 10 días de vida del neonato.	P95% ≤ 10 días de vida del neonato.
Intervalo de tiempo entre la fecha de nacimiento y la comunicación del resultado final por parte del laboratorio en los casos en los que se ha solicitado segunda muestra por resultado dudoso en la primera muestra válida (días naturales)	P99% ≤ 20 días de vida del neonato (30 días para la FQ).	P95% ≤ 20 días de vida del neonato (30 días para la FQ).

ETAPA 4. REMISIÓN DESDE EL LABORATORIO A LA UNIDAD CLÍNICA DE CONFIRMACIÓN DE LOS CASOS DETECTADOS POSITIVOS.

Indicador	Óptimo	Aceptable
Intervalo de tiempo entre la fecha de la comunicación por parte del laboratorio y la fecha de remisión a la unidad clínica de seguimiento.	P100 ≤ 1 día.	





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

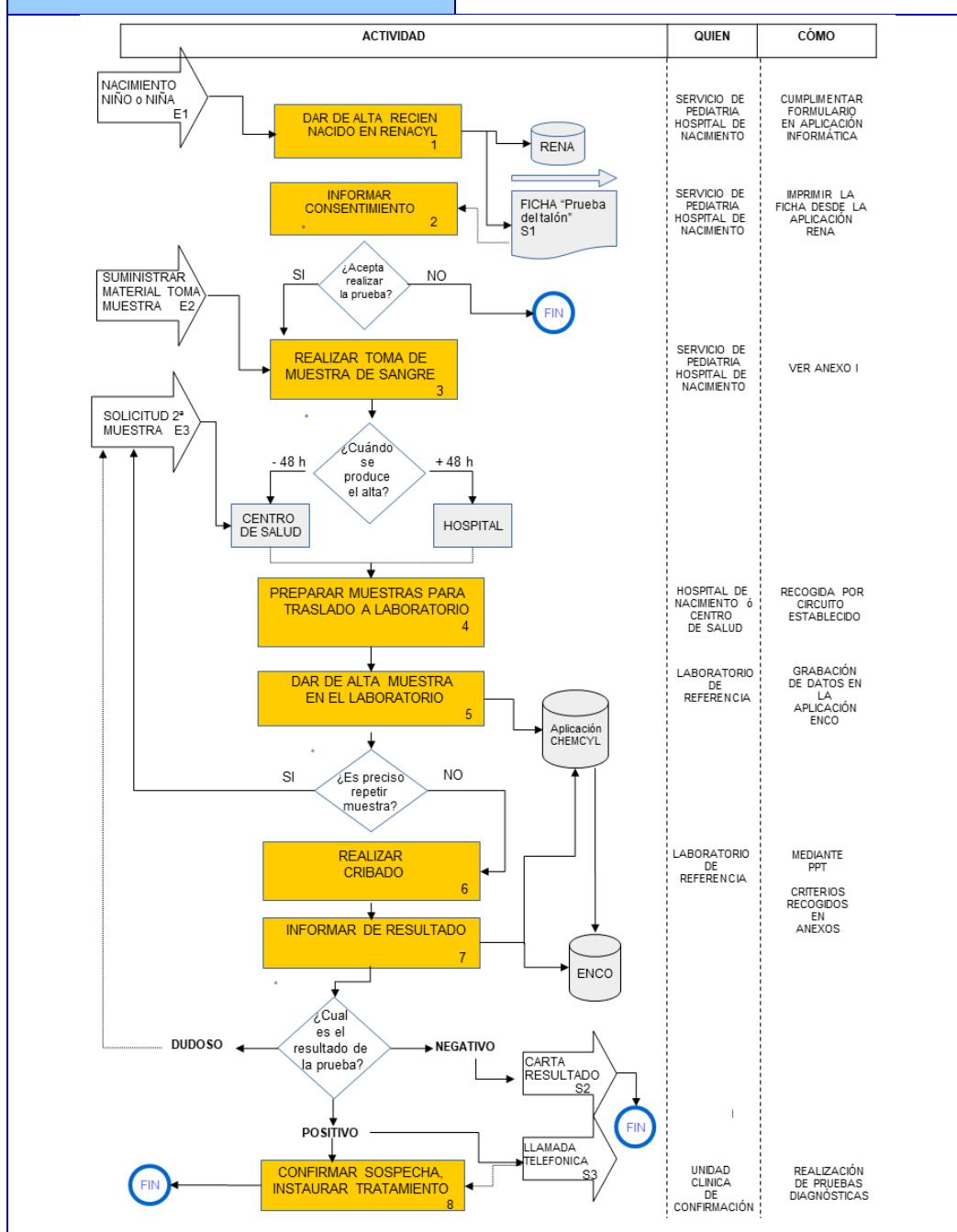
ETAPA 5. DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LOS CASOS EN LA UNIDAD CLÍNICAS DE CONFIRMACIÓN.

Indicador	Óptimo	Aceptable
Tiempo de instauración del tratamiento en RN con enfermedad confirmada	(#)	(&)
<p>(#) 100% de los casos positivos están en tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none">• Antes de los 15 días de vida para HC, PKU, HSC, MCADD, LCHADD, GA-I, DB, MSUD, HCY, IVA, TYR-I, MMA, PA, VLCADD, CUD, HMG, AME, SCID (y antes de los 21 días de vida en los casos dudosos en que ha sido necesaria una segunda muestra).• Para FQ, antes de 35 días en niños con dos mutaciones o test de sudor positivo.• Para AF, antes del mes de vida.		
<p>(&)</p> <ul style="list-style-type: none">• 100% de los casos positivos están en tratamiento a los 17 días de vida para HC, PKU, HSC, MCADD, LCHADD, GA-I, DB, MSUD, HCY, IVA, TYR-I, MMA, PA, VLCADD, CUD, HMG, AME, SCID (y a los 24 días de vida en los casos dudosos en que ha sido necesaria una segunda muestra).• 95% de los casos positivos están en tratamiento para FQ, antes de 35 días en niños con dos mutaciones o test de sudor positivo.• 95% de los casos positivos están en tratamiento para AF, antes del mes de vida.		





PANEL IPO DEL PROCESO





DESCRIPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES

Nº	ACTIVIDAD	DESCRIPCIÓN
1	DAR DE ALTA AL RECIEN NACIDO EN RENACYL	<p>La entrada (E1) del proceso se realiza en el centro sanitario de nacimiento del recién nacido con el alta del niño/niña en el Registro de Recién Nacidos de Castilla y León (RENACyL). Los centros sanitarios están obligados a dar de alta en dicha base de datos poblacional a todos los recién nacidos en las veinticuatro horas siguientes al nacimiento.</p> <p>La <u>"ficha de la prueba del talón"</u> en la que figuran los datos del recién nacido junto con la información sobre el consentimiento informado y la protección de datos personales se imprimen desde la aplicación informática RENA y se hace llegar al personal de enfermería que realizará la toma de la muestra.</p> <p>Los datos abiertos que figuran en la ficha son cumplimentados por personal de enfermería en el momento de la toma de muestra.</p>
2	INFORMAR SOBRE PROTECCIÓN DE DATOS Y SOLICITAR CONSENTIMIENTO	<p>El personal de enfermería del centro de nacimiento del recién nacido deberá explicar a la persona representante legal del recién nacido la información sobre el consentimiento expreso de realización de la prueba de cribado al recién nacido y, una vez firmado, entregar una copia de la documentación.</p> <p>Si no se diera el consentimiento expreso para la realización de la prueba, se dejará constancia por escrito (tanto en el documento de consentimiento informado debidamente firmado, como en la historia clínica del recién nacido) y no se tomará la muestra de sangre</p>
E2	PREPAR MATERIAL TOMA DE MUESTRAS	<p>El material de toma de muestras se distribuirá desde el CHEMCYL a los hospitales y Servicios Territoriales de Sanidad previa petición.</p> <p>En el caso de los centros de salud y hospitales privados se realizará la distribución desde los Servicios Territoriales.</p> <p>En el anexo I se recoge el material preciso para la realización de la toma de muestra.</p>
3	REALIZAR LA TOMA DE MUESTRA DE SANGRE	<p>La toma de la muestra sanguínea, procedente del talón del recién nacido, debe realizarse no antes de las 48 horas de vida y no más tarde de las 72 horas de vida, cualquiera que sea el peso al nacer y la edad de gestación.</p> <p>Alta hospitalaria después de las 48 horas de vida:</p> <ul style="list-style-type: none">La toma de muestra será realizada en el <u>hospital de nacimiento</u>. Se informará previamente a la familia, utilizando como material de apoyo el folleto informativo editado al efecto.Tanto en la tarjeta de toma de muestra como en la ficha impresa de la prueba del talón deberá figurar un código de barras que identifica la muestra con el recién nacido. <p>Alta hospitalaria antes de las 48 horas de vida:</p> <ul style="list-style-type: none">La toma de muestra sanguínea para la detección precoz de enfermedades congénitas será realizada en el <u>centro de salud</u>.Es fundamental, previo al alta, informar a la familia de la necesidad de acudir con el bebé al centro de salud correspondiente en el periodo indicado para la realización de la prueba, entre las 48 y 72 horas de vida. Además, se entregará





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

la "Ficha prueba del talón", generada por el programa informático en el que se registra a los recién nacidos (RENACYL) y que recoge los datos del recién nacido y de la madre necesarios para la comunicación de los resultados de la prueba, una tarjeta para la toma de muestra y el código de barras y la lanceta y sobre de envío.

- Se garantizará la disponibilidad del material en los Centros de Salud para llevar a cabo la prueba todos los días de la semana.

Toma de 2ª muestra

- La toma de la muestra sanguínea en el Centro de Salud también se efectuará en caso de solicitud de una segunda muestra, que se produce en las siguientes circunstancias:
 - Cuando la muestra resulta insuficiente o inadecuada para el análisis.
 - Cuando algún resultado es dudoso.
 - En recién nacidos con peso inferior a 1.500 gramos y/o una edad gestacional menor o igual a 32 semanas. (cuando alcancen los 15 días de vida).
 - En recién nacidos de parto múltiple del mismo sexo (cuando alcancen los 15 días de vida).
 - Cuando se solicita una nueva muestra desde el laboratorio por otros motivos (transfusiones, medicación que interfiere en los análisis, nutrición parenteral...).
- La solicitud de muestra se realizará desde el laboratorio normalmente por mensaje de texto (sms) al número de teléfono que figure en el volante de RENACYL. En caso de no figurar un teléfono móvil de contacto se enviará una carta a la dirección que figure en el volante.
- **La toma de muestra tiene carácter urgente, se debe realizar cuando los padres acuden al Centro de Salud a pesar de no haber recibido aún el sms o la carta de solicitud de muestra enviada desde el laboratorio.**

La remisión de la muestra se realizará mediante valija interna desde el centro de salud al punto de extracción de muestras de sangre del hospital de referencia.

La toma de muestra se realizará siguiendo instrucciones recogidas en el **Protocolo de toma de muestras para la detección precoz de enfermedades congénitas en Castilla y León (edición 3)** actualizado con fecha 1 de septiembre de 2025.

4 PREPARAR MUESTRAS PARA TRASLADAR AL LABORATORIO

El traslado de la muestra al laboratorio se realizará introduciendo las fichas con los datos del niño y la tarjeta de la toma de muestra en el sobre preparado al efecto.

En el caso de los hospitales, todos los sobres empleados se introducirán en un sobre reforzado junto con una relación de las muestras remitidas (en la cual se puede adherir la pegatina identificativa del paciente con su historia clínica).

Un modelo de dicha relación se encuentra en el **anexo II**.

5 DAR DE ALTA MUESTRAS EN EL LABORATORIO

El alta de la muestra en el laboratorio se realizará en el programa informático habilitado al efecto por el laboratorio.

Se valorará en ese momento la coincidencia de los datos del recién nacido y la madre con los que figuran en la aplicación y la calidad de la muestra que será reflejada en la aplicación informática.





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

6 REALIZAR CRIBADO

Se realiza el cribado de las siguientes enfermedades siguiendo los criterios y puntos de corte recogidos en los anexos III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII y XXIII mediante el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) establecido por el laboratorio.

- Hipotiroidismo congénito (anexo III).
- Fibrosis quística (anexo IV).
- Hiperplasia suprarrenal congénita (anexo V).
- Anemia falciforme (anexo VI).
- Fenilcetonuria (anexo VII).
- Deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD) (anexo VIII).
- Deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD) (anexo IX).
- Acidemia glutárica tipo I (anexo X)
- Déficit de biotinidasa (anexo XI).
- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (anexo XII).
- Homocistinuria (anexo XIII).
- Acidemia isovalérica (anexo XIV).
- Tirosinemia tipo I (TYR-I) (anexo XV).
- Acidemia metilmalónica (MMA) (anexo XVI).
- Acidemia propiónica (PA) (anexo XVII)
- Deficiencia de acil CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) (anexo XVIII)
- Deficiencia primaria de carnitina (CUD) (anexo XIX)
- Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) (anexo XX)
- Atrofia muscular espinal (AME) (anexo XXI)
- Inmunodeficiencia combinada grave (SCID) (anexo XXII)

En el **anexo XXIII** se recogen los puntos de corte que han sido determinados por el laboratorio para cada una de las enfermedades.

7 INFORMAR DEL RESULTADO

La información del resultado de la prueba o la necesidad de realizar una nueva toma de muestra a la familia del recién nacido se efectúa desde el laboratorio.

- cuando los resultados son normales se comunica por escrito a la familia en un máximo de 20 días.
- en caso de solicitar una segunda muestra, los resultados se comunicarán por escrito a la familia en un máximo de 30 días.





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

8 CONFIRMAR
SOSPECHA,
INSTAURAR
TRATAMIENTO Y
REALIZAR
SEGUIMIENTO

Todos los recién nacidos con determinaciones positivas o sospechosas serán derivados por el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación según la Instrucción conjunta de los Directores Generales de Salud Pública y Asistencia Sanitaria. En **el anexo XXIV** se recoge la relación de unidades clínicas de confirmación designadas.

La Unidad Clínica de Confirmación será la responsable de informar a los padres/madres de los recién nacidos con un resultado sospechoso, de realizar la confirmación de la sospecha y de instaurar el tratamiento oportuno en caso de confirmación del resultado.

El seguimiento posterior de los niños/as se realizará por la Unidad Clínica de Referencia Avanzada en coordinación con la Unidad Clínica de Confirmación y el centro sanitario más próximo al domicilio familiar.





ANEXO I

MATERIAL NECESARIO PARA LA REALIZACIÓN DE LA PRUEBA

Instrucciones: hoja informativa en la que se detalla la manera más adecuada de efectuar la toma de la muestra de sangre procedente del talón del recién nacido.

Tarjeta con papel absorbente: tiene cinco círculos para depositar la muestra de sangre y un espacio reservado para el código de barras identificativo.

Ficha con los datos del niño: desde el programa informático RENACYL (Registro de Recién Nacidos) se emite este informe en el que figuran los datos necesarios del niño y de la madre para la remisión de los resultados. Esta "ficha" también dispone de un lugar reservado para el código de barras identificativo y ha de acompañar a la muestra sanguínea depositada en el papel secante.

Código de barras identificativo: Se encuentran duplicados y han de colocarse en los lugares indicados para ello, tanto en la ficha con los datos del recién nacido como en la tarjeta con papel absorbente con la muestra de sangre. Su finalidad es la asociación de datos del recién nacido y de la muestra sanguínea correspondiente.

Lancetas.

Sobres.

- **Sobre sin franqueo** (hospitales y centros de salud).
- **Sobre reforzado (sobre marrón):** en él se introducirán todos los sobres con las muestras sanguíneas (papel secante), la relación de muestras en el envío (hospitales y centros de salud).

El material necesario para la realización de la prueba será facilitado o directamente desde el CHEMCYL (en caso de hospitales de la Gerencia Regional de Salud) o desde las Secciones de Promoción de la Salud y Salud Laboral de los Servicios Territoriales de Sanidad a los hospitales/clínicas privadas y centros de salud.





Junta de
Castilla y León

Consejería de Sanidad
Dirección General de Salud Pública

FICHA DE PROCESO
DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES
CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

Edición: 8
Página: 13/61

ANEXO II

LISTADO DE REMISIÓN DE MUESTRA DE SANGRE

RELACIÓN MUESTRAS ENVIADAS LABORATORIO CRIBADO NEONATAL

Fecha:

Hospital:

1	6	11
2	7	12
3	8	13
4	9	14
5	10	15



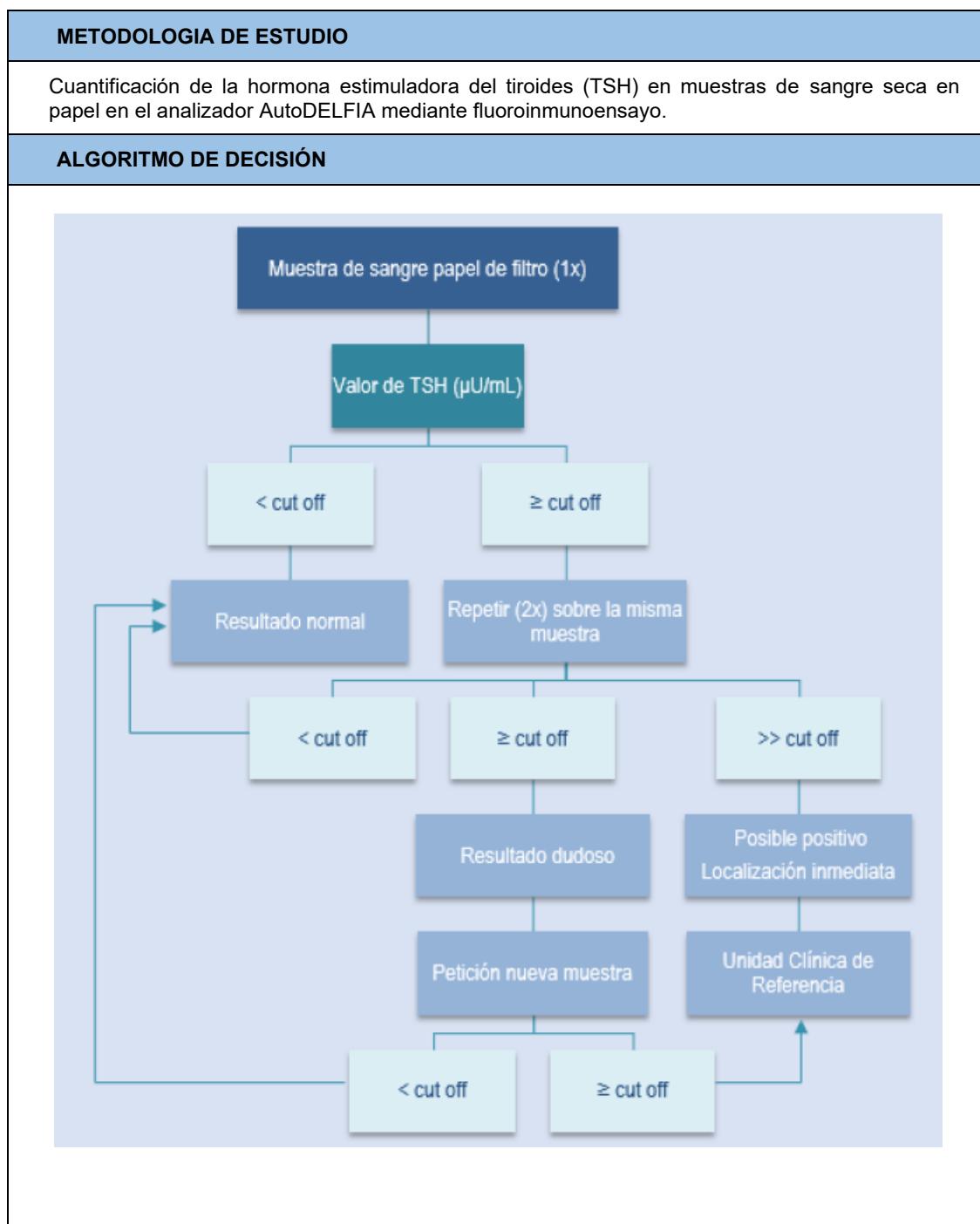
COPIA AUTENTICA DEL DOCUMENTO Localizador: GJ30FYOXI716VTI82GEP8P

Fecha Firma: 21/08/2025 07:55:13 21/08/2025 09:16:54 Fecha copia: 21/08/2025 09:50:07

Firmado: MARIA TERESA JIMENEZ LOPEZ, CRISTINA GRANDA CASTRO

Acceda a la página web: <https://www.ae.jcyl.es/verDocumentos/ver?loun=GJ30FYOXI716VTI82GEP8P> para visualizar el documento

ANEXO III
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

Una concentración de TSH muy superior al punto de corte sugiere hipotiroidismo congénito. Este resultado positivo es comunicado inmediatamente desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, quien realizará la confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

Una concentración de TSH ligeramente superior al punto de corte se considera un resultado dudoso y se solicita una segunda muestra para confirmación. Si la TSH continúa siendo elevada, desde el laboratorio se remite al niño a la Unidad Clínica de Referencia. Si el resultado es normal en la segunda muestra, se considera que no hay hipotiroidismo primario y que es una elevación transitoria de la TSH.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación).

Limitaciones de método:

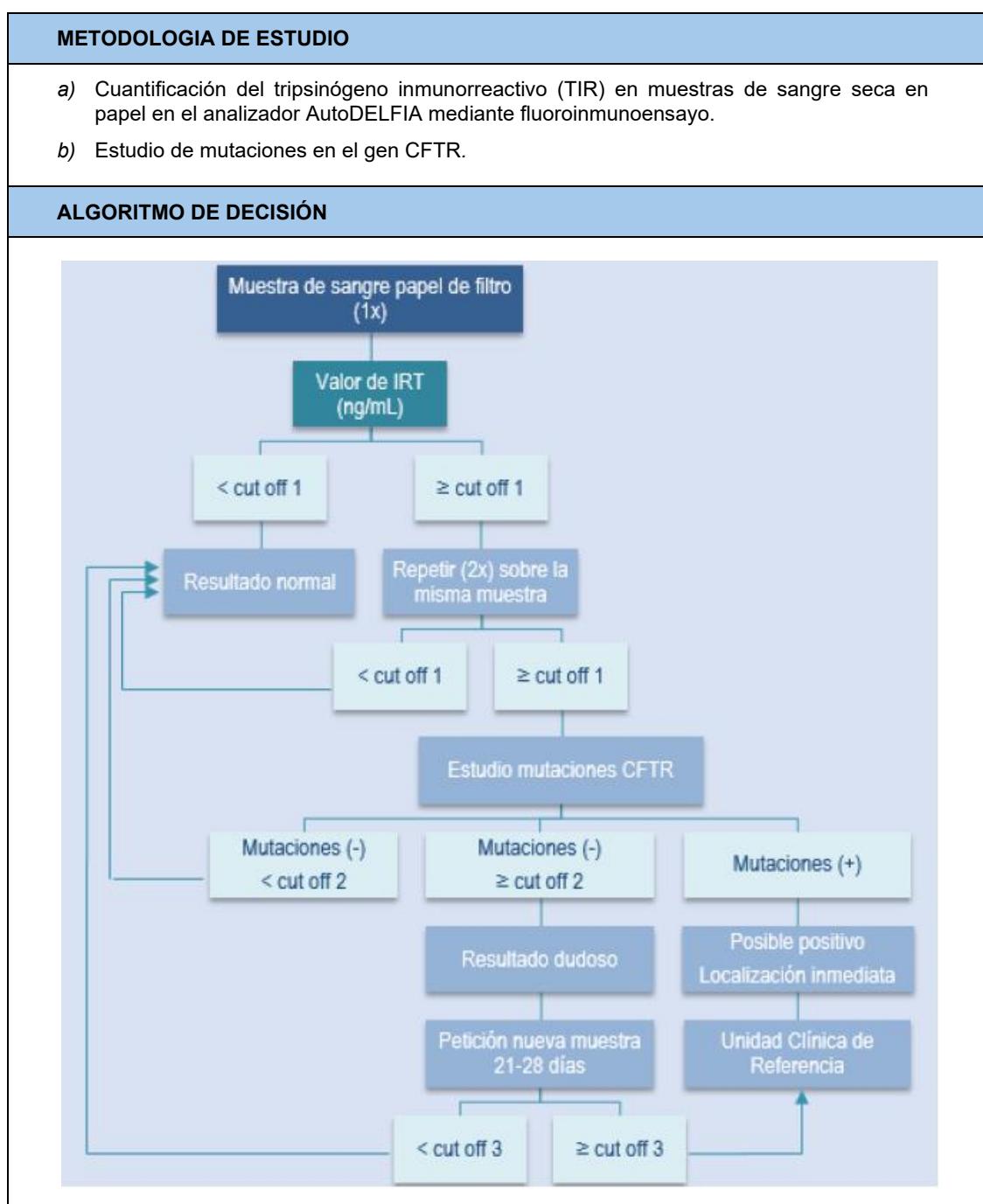
- Falsos negativos: en pacientes en tratamiento con dopamina y dobutamina.

FRECUENCIA ESPERADA

La frecuencia esperada de esta patología en función de los datos disponibles es 1:2.000-1:4.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)



ANEXO IV
FIBROSIS QUISTICA





Si el valor de IRT es superior al punto de corte en la primera muestra tomada a las 48-72 horas de vida, se procede al estudio de mutaciones del gen CFTR.

Si se identifican dos mutaciones, se localiza al niño y se le remite a la Unidad Clínica de Confirmación quien realizará la confirmación diagnóstica clínica y el inicio del tratamiento.

En los casos en los que sólo se detecta una mutación, se remiten también a la Unidad Clínica de Confirmación para realizar el test del sudor y discernir si se trata de un portador sano o de un afecto en el que la segunda mutación no ha sido identificada.

Si a pesar de no detectar ninguna mutación el valor de IRT es superior al segundo punto de corte, se solicita una nueva muestra a los 21-28 días de vida del recién nacido.

Cuando esta muestra tomada a los 21-28 días de vida tiene un valor de IRT superior al tercer punto de corte, se remite a la Unidad Clínica de Referencia para realizar el test del sudor.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 35 días de vida en niños con dos mutaciones o test del sudor positivo.

En los casos en los que está indicado realizar el estudio de mutaciones en el gen CFTR, se lleva a cabo el siguiente procedimiento:

Se realiza el estudio de 62 mutaciones y/o variantes en el gen CFTR utilizando la metodología de amplificación específica de alelos ARMS (Amplification Refractory Mutation System) fluorescente. Se emplean los kits comerciales CF-EU2v1 y CF-Iberian Panel de Elucigene, y las secuencias amplificadas se separan mediante electroforesis capilar usando un analizador genético de Applied Biosystems.

Las mutaciones incluidas en el panel de estudio se recogen en la siguiente tabla.

Tradicional	cDNA	Proteína
CFTRdele2,3	c.54-5940_273+1025del (c.54-5940_273+10250del21080)	
E60X	c.178G>T	p.Glu60X
P67L	c.200C>T	p.Pro67Leu
G85E	c.254G>A	p.Gly85Glu
394delTT	c.262_263del (c.262_263delTT)	p.Leu88IlefsX22
444delA	c.313del (c.313delA)	p.Ile105SerfsX2
R117C	c.349C>T	p.Arg117Cys
R117H	c.350G>A	p.Arg117His
Y122X	c.366T>A	p.Tyr122X
621+1G>T	c.489+1G>T	
711+1G>T	c.579+1G>T	
L206W	c.617T>G	p.Leu206Trp
1078delT	c.948del(c.948delT)	p.Phe316LeufsX12



Tradicional	cDNA	Proteína
R334W	c.1000C>T	p.Arg334Trp
R347P	c.1040G>C	p.Arg347Pro
R347H	c.1040G>A	p.Arg347His
A455E	c.1364C>A	p.Ala455Glu
I507del	c.1519_1521del (c.1519_1521delATC)	p.Ile507del
F508del	c.1521_1523del (c.1521_1523delCTT)	p.Phe508del
1677delTA	c.1545_1546del (c.1545_1546delTA)	p.Tyr515X
V520F	c.1558G>T	p.Val 520Phe
1717-1G>A	c.1585-1G>A	
G542X	c.1624G>T	p.Gly542X
S549R(T>G)	c.1647T>G	p.Ser549Arg
S549N	c.1646G>A	p.Ser549Asn
G551D	c.1652G>A	p.Gly551Asp
R553X	c.1657C>T	p.Arg553X
R560T	c.1679G>C	p.Arg560Thr
1811+1.6kbA>G	c.1680-886A>G	
1898+1G>A	c.1766+1G>A	
2143delT	c.2012del (c.2012delT)	p.Leu671X
2184delA	c.2052del (c.2052delA)	p.Lys684AsnfsX38
2347delG	c.2215del (c.2215delG)	p.Val739TyrfsX16
W846X	c.2538G>A	p.Trp846X
2789+5G>A	c.2657+5G>A	
Q890X	c.2668C>T	p.Gln890X
3120+1G>A	c.2988+1G>A	
3272-26A>G	c.3140-26A>G	
R1066C	c.3196C>T	p.Arg1066Cys
Y1092X(C>A)	c.3276C>A	p.Tyr1092X
M1101K	c.3302T>A	p.Met1101Lys



Tradicional	cDNA	Proteína
D1152H	c.3454G>C	p.Asp1152His
R1158X	c.3472C>T	p.Arg1158X
R1162X	c.3484C>T	p.Arg1162X
3659delC	c.3528del (c.3528delC)	p.Lys1177SerfsX15
3849+10kbC>T	c.3718-2477C>T	
S1251N	c.3752G>A	p.Ser1251Asn
3905insT	c.3773dup (c.3773dupT)	p.Leu1258PhefsX7
W1282X	c.3846G>A	p.Trp1282X
N1303K	c.3909C>G	p.Asn1303Lys
712-1G>T	c.580-1G>T	
H199Y	c.595C>T	p.His199Tyr
P205S	c.613C>T	p.Pro205Ser
V232D	c.695T>A	p.Val232Asp
1609delCA	c.1477_1478delCA	p.Gln493ValfsX
1812-1G>A	c.1680-1G>A	
A561E	c.1682C>A	p.Ala561Glu
2184insA	c.2052_2053insA	p.Gln685ThrfsX4
R709X	c.2125C>T	p.Arg709X
K710X	c.2128A>T	p.Lys710X
2869insG	c.2737_2738insG	p.Tyr913X
A1006E	c.3017C>A	p.Ala1006Glu

Limitaciones de método:

- Falsos negativos: en recién nacidos con íleo meconial, en esos casos se realizará siempre el estudio de mutaciones en el gen CFTR.

FRECUENCIA ESPERADA

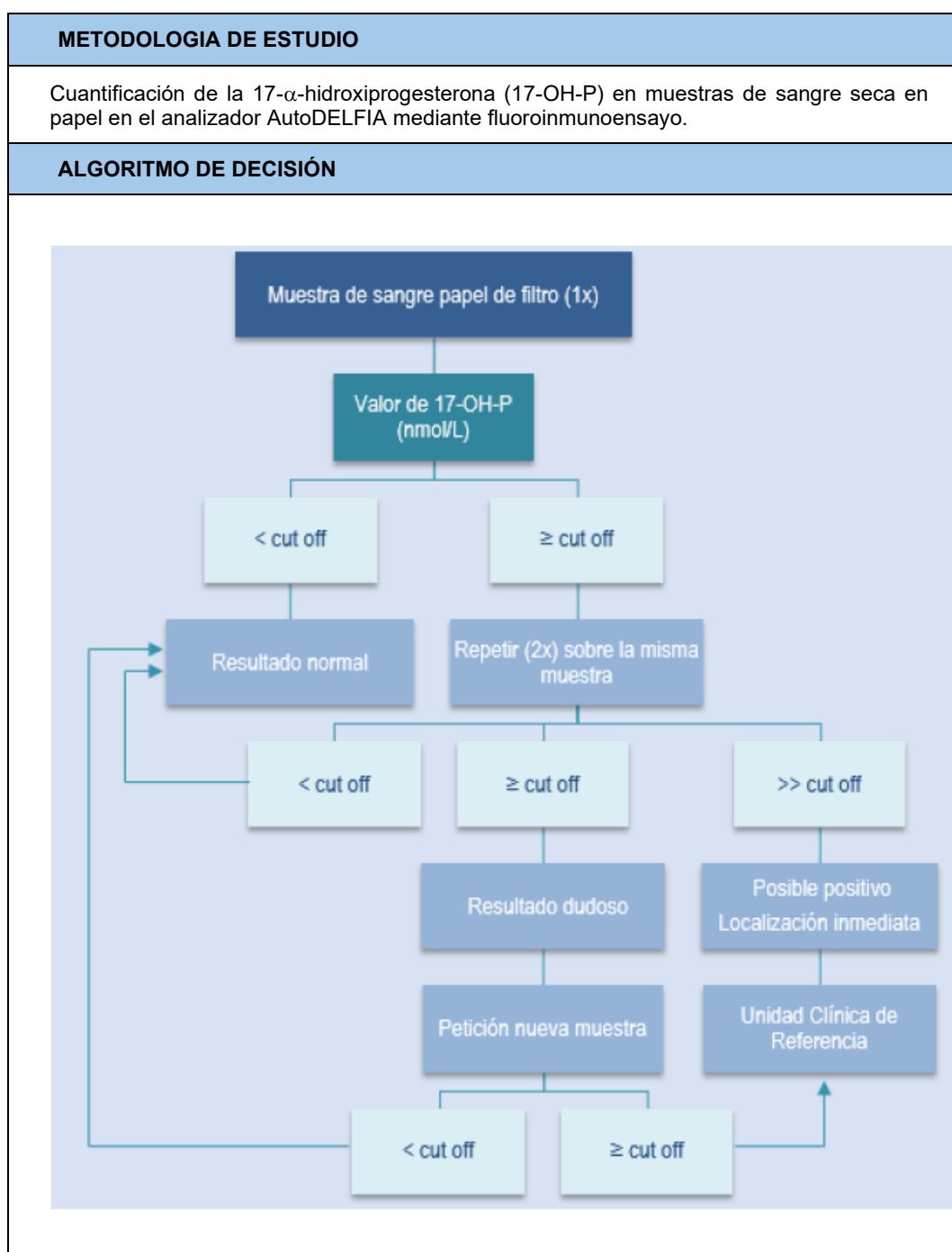
La frecuencia esperada de esta patología en Europa es de 1:5.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)





ANEXO V

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

Una concentración de 17-OH-P muy superior al punto de corte establecido en función de la edad gestacional sugiere hiperplasia suprarrenal congénita. Este resultado positivo es comunicado inmediatamente desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, quien realizará la confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

Una concentración de 17-OH-P algo superior al punto de corte se considera un resultado dudoso y se solicita una segunda muestra para confirmación. Si la 17-OH-P continúa siendo elevada, desde el laboratorio se remite al niño a la Unidad Clínica de Confirmación. Si el valor de 17-OH-P es inferior al punto de corte en la segunda muestra, se considera que no hay sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación).

Limitaciones de método:

- Falsos negativos: en pacientes en tratamiento con corticoides.

FRECUENCIA ESPERADA

La frecuencia esperada de esta patología a nivel mundial es 1:10.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)





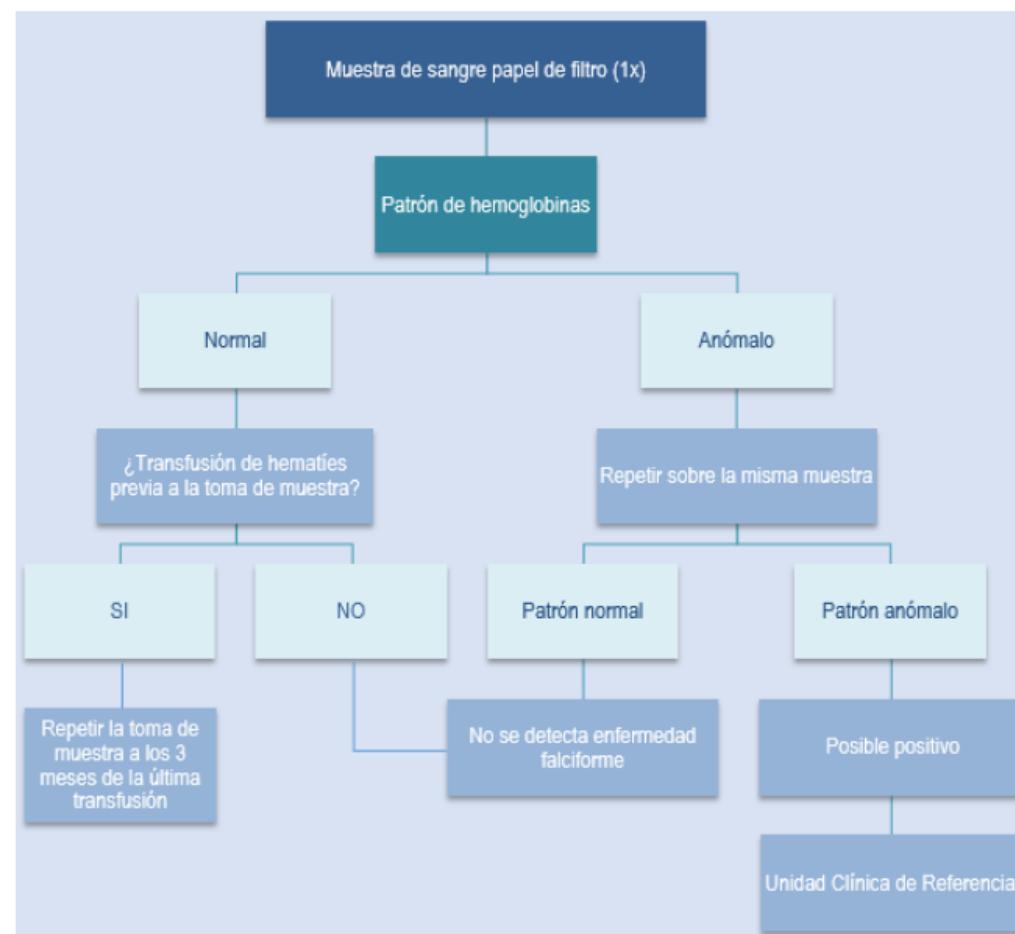
ANEXO VI

ANEMIA FALCIFORME

METODOLOGÍA DE ESTUDIO

La separación de variantes de la hemoglobina (Hb) se lleva a cabo mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Este método cualitativo es capaz de separar e identificar las siguientes variantes de hemoglobina: Hb fetal (HbF), Hb adulta (HbA), Hb falciforme (HbS), Hb A2/HbE, HbC y HbD. Con este método también se pueden detectar, pero no identificar otras variantes de hemoglobinas.

ALGORITMO DE DECISIÓN





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

Los patrones de hemoglobina que se pueden detectar con esta técnica son, entre otros:

- Forma homocigota: FS
- Formas doble heterocigotas: FSC, FSD, FSE
- Forma heterocigota: FAS
- Otras hemoglobinopatías: FC, FD, FE, FAC, FAD, FAE, FAX...
- Otros patrones: F (Talasemia mayor), AF (Transfusión)

FRECUENCIA ESPERADA

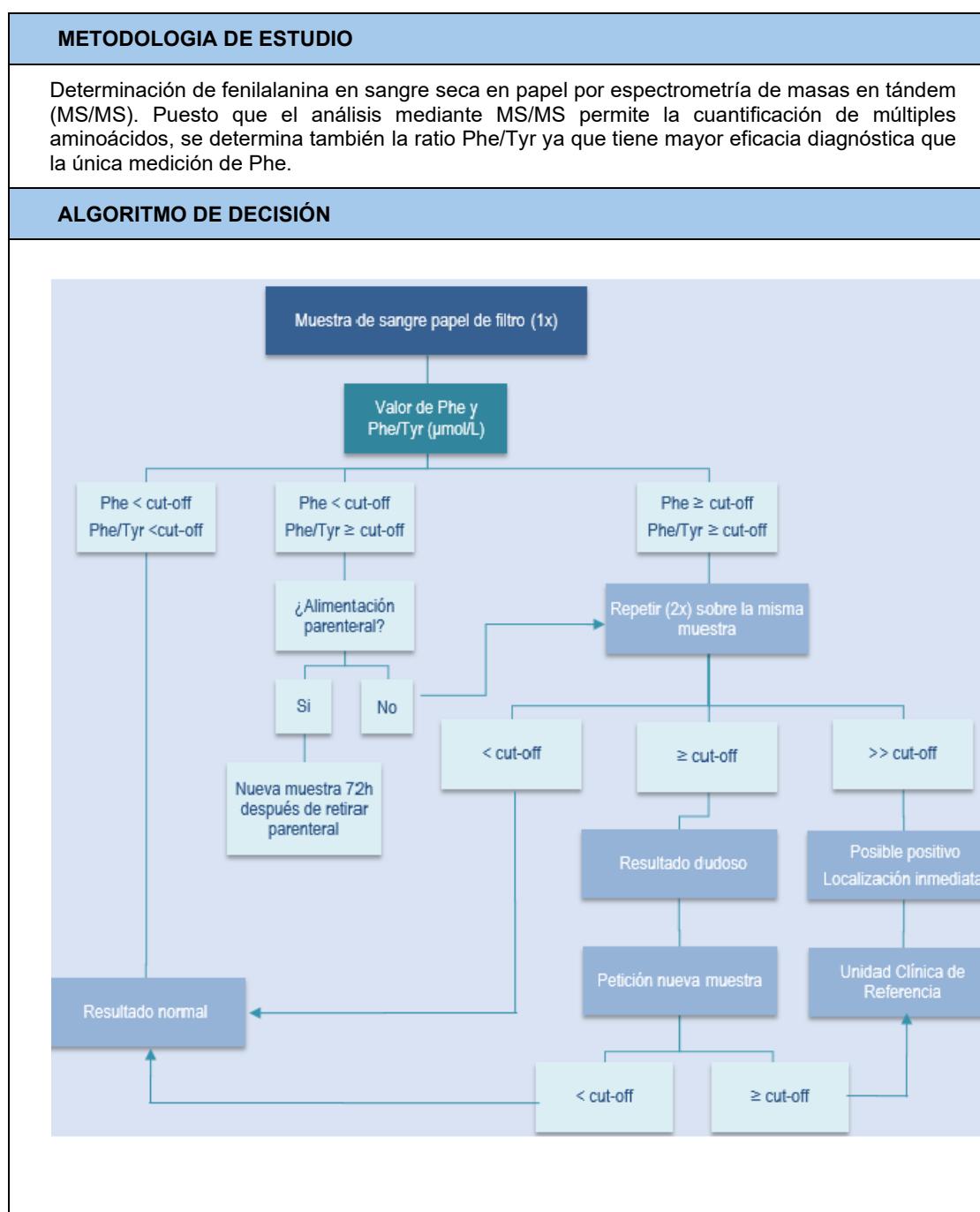
La frecuencia esperada de esta patología (FS+FSC+FC+FSa+FCa) en Europa es muy variable entre países y se estima en 1-5:10.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)





ANEXO VII

FENILCETONURIA (PKU)





FICHA DE PROCESO
DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES
CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

Una concentración de Phe muy superior al punto de corte, sugiere fenilcetonuria. Este resultado positivo es comunicado inmediatamente desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, donde se le remite para su confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

Una concentración de Phe ligeramente superior al punto de corte, se considera un resultado dudoso y se solicita una segunda muestra para confirmación. Si la Phe continúa siendo elevada, desde el laboratorio se remite al niño a la Unidad Clínica de Confirmación. Si el resultado es inferior al punto de corte en la segunda muestra, se considera que no hay sospecha de fenilcetonuria y que se trata una hiperfenialalaninemia transitoria.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación) para que las consecuencias, físicas y psíquicas, sean mínimas.

Limitaciones de método:

- Falsos negativos: en pacientes que no hayan recibido una adecuada ingesta proteica previa a la toma de la muestra.
- Falsos positivos: en pacientes con nutrición parenteral.

FRECUENCIA ESPERADA

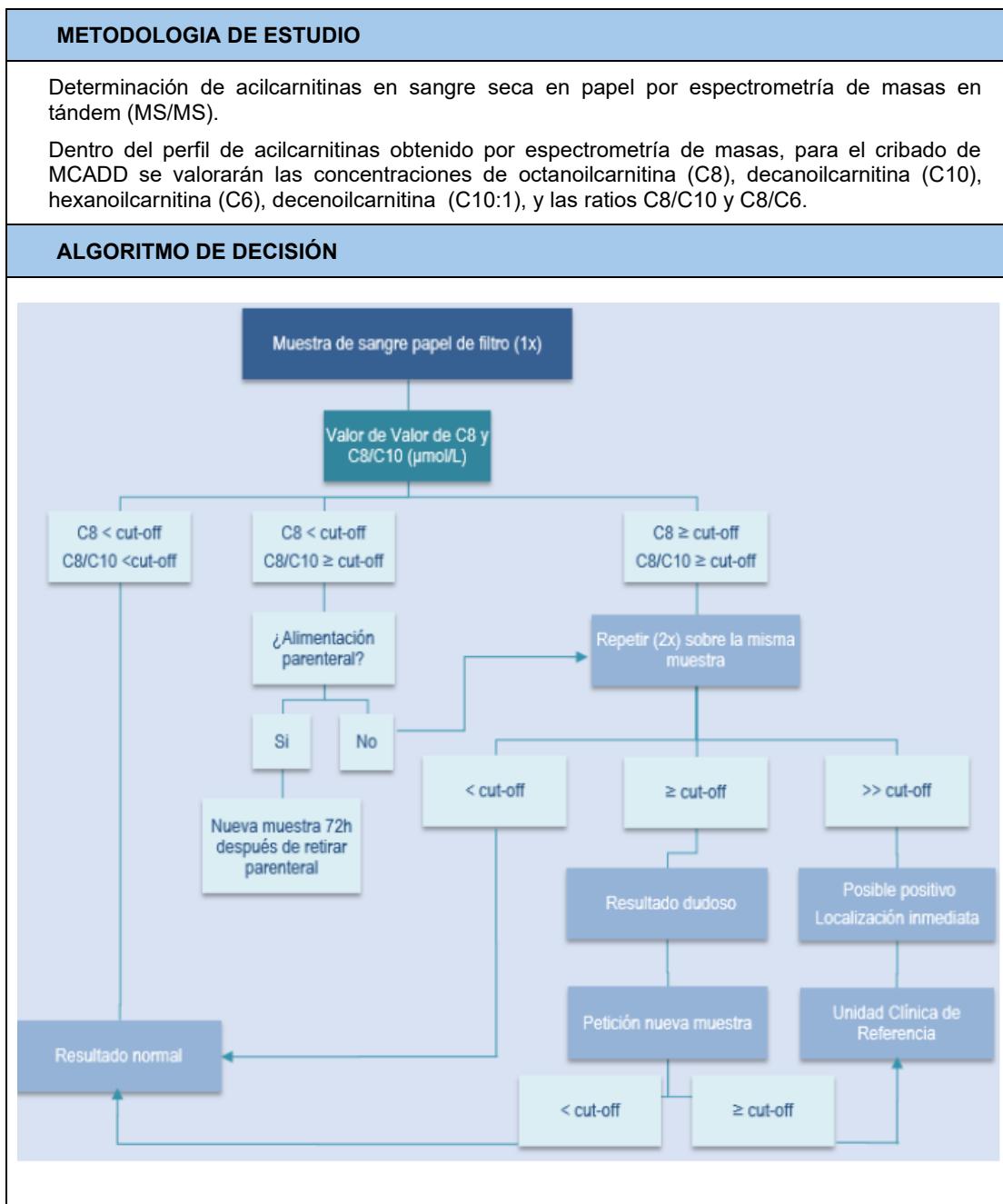
La prevalencia en Europa se estima en torno a 1:10.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)





ANEXO VIII

**DEFICIENCIA DE ACIL-COENZIMA A-DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA
(MCADD)**





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

Una concentración de las acilcarnitinas incluidas en el perfil de estudio muy superior al punto de corte, sugiere MCADD. Este resultado positivo es comunicado inmediatamente desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, donde se le remite para su confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

Una concentración ligeramente superior al punto de corte de estas acilcarnitinas, se considera un resultado dudoso y se solicita una segunda muestra para confirmación. Si la concentración continúa siendo elevada, desde el laboratorio se remite al niño a la Unidad Clínica de Confirmación. Si el resultado es inferior al punto de corte en la segunda muestra, se considera que no hay sospecha de la enfermedad.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación) para que las consecuencias, físicas y psíquicas, sean mínimas.

Limitaciones de método:

- Falsos positivos: ciertos tratamientos farmacológicos como el valproico o las dietas en las que se aportan MCT (triglicéridos de cadena media) también cursan con aumento de C8, C6 y C10. La ratio C8/C10 es el que permite diferenciar entre un aumento de C8 por tratamiento farmacológico o por deficiencia de MCADD, pues en este último esta ratio permanece elevada.
- Falsos negativos: en pacientes cuya muestra ha sido tomada después de los 8 días de vida, puesto que las acilcarnitinas disminuyen con la edad del recién nacido.

FRECUENCIA ESPERADA

La prevalencia mundial estimada al nacimiento de esta patología se estima en 1:15.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)





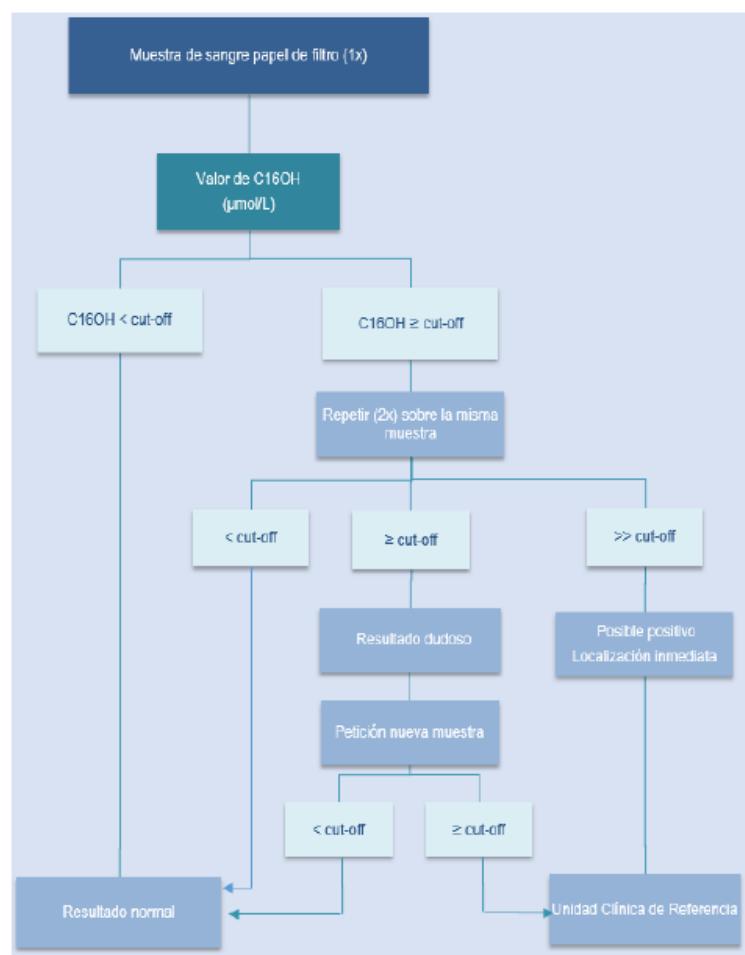
ANEXO IX

DEFICIENCIA DE 3-HIDROXI-ACIL-COENZIMA A-DESHIDROGENASA DE CADENA LARGA (LCHADD)

METODOLOGIA DE ESTUDIO

Determinación de acilcarnitinas en sangre seca en papel por espectrometría de masas en tandem (MS/MS). Dentro del perfil de acilcarnitinas obtenido por espectrometría de masas, para el cribado de LCHADD se valorarán las concentraciones de 3-hidroxi-hexadecanoilcarnitina (C16OH), 3-hidroxi- hexadecenoilcarnitina (C16:1OH), 3-hidroxi-octadecenoilcarnitina (C18:1OH), 3-hidroxi- octadecanoilcarnitina (C18OH) y la ratio C16OH/C16.

ALGORITMO DE DECISIÓN





Una concentración de las acilcarnitinas incluidas en el perfil de estudio muy superior al punto de corte, sugiere LCHADD. Este resultado positivo es comunicado inmediatamente desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, donde se le remite para su confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

Una concentración ligeramente superior al punto de corte de estas acilcarnitinas, se considera un resultado dudoso y se solicita una segunda muestra para confirmación. Si la concentración continúa siendo elevada, desde el laboratorio se remite al niño a la Unidad Clínica de Confirmación. Si el resultado es inferior al punto de corte en la segunda muestra, se considera que no hay sospecha de la enfermedad.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación) para que las consecuencias, físicas y psíquicas, sean mínimas.

Limitaciones de método:

- Falsos negativos: en pacientes cuya muestra ha sido tomada después de los 8 días de vida, puesto que las acilcarnitinas disminuyen con la edad del recién nacido.

FRECUENCIA ESPERADA

La frecuencia esperada de esta patología a nivel mundial se estima en torno a 1:250.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)

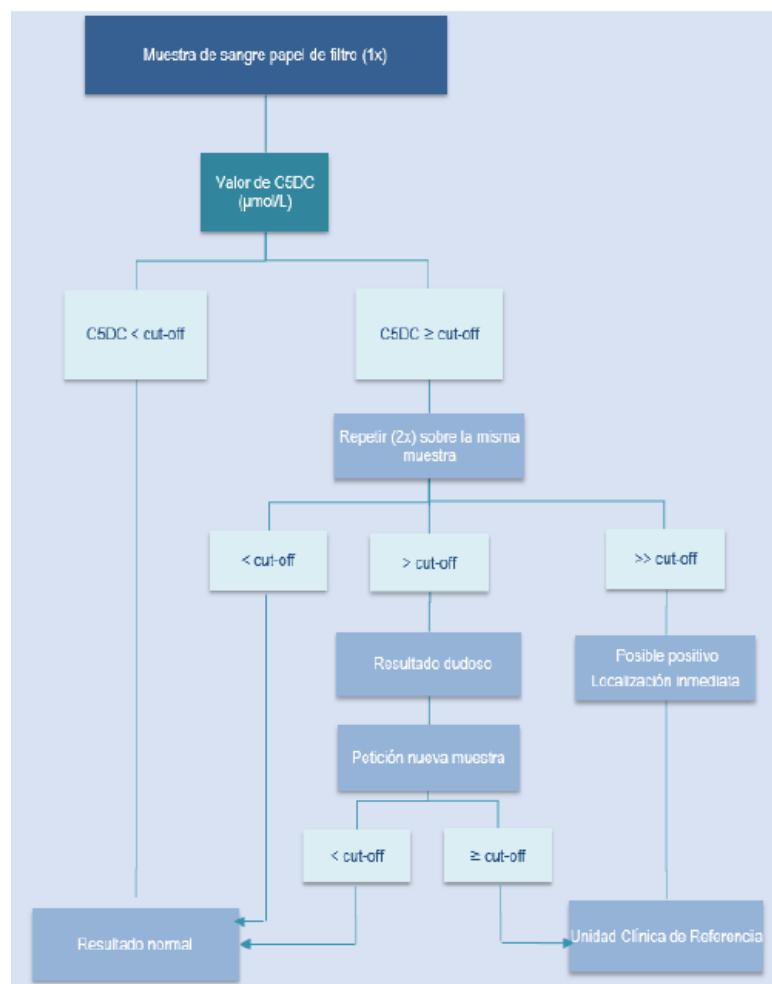


ANEXO X
ACIDEMIA GLUTARICA TIPO I (GA-I)

METODOLOGIA DE ESTUDIO

Determinación de acilcarnitinas en sangre seca en papel por espectrometría de masas en tandem (MS/MS). Dentro del perfil de acilcarnitinas obtenido por espectrometría de masas, para el cribado de acidemia glutárica tipo I se valorarán las concentraciones de glutarilcarnitina (C5DC) y los cocientes C5DC/C16, C5DC/C8 y C5DC/C16.

ALGORITMO DE DECISIÓN



Una concentración de las acilcarnitinas incluidas en el perfil de estudio muy superior al punto de corte, sugiere acidemia glutárica tipo I. Este resultado positivo es comunicado inmediatamente





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, donde se le remite para su confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

Una concentración ligeramente superior al punto de corte de estas acilcarnitinas, se considera un resultado dudoso y se solicita una segunda muestra para confirmación. Si la concentración continúa siendo elevada, desde el laboratorio se remite al niño a la Unidad Clínica de Confirmación. Si el resultado es inferior al punto de corte en la segunda muestra, se considera que no hay sospecha de la enfermedad.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación) para que las consecuencias, físicas y psíquicas, sean mínimas.

Limitaciones de método:

- Falsos negativos: en pacientes cuya muestra ha sido tomada después de los 8 días de vida, puesto que las acilcarnitinas disminuyen con la edad del recién nacido.
- Los bajos excretores pueden presentar niveles de C5DC normales.

FRECUENCIA ESPERADA

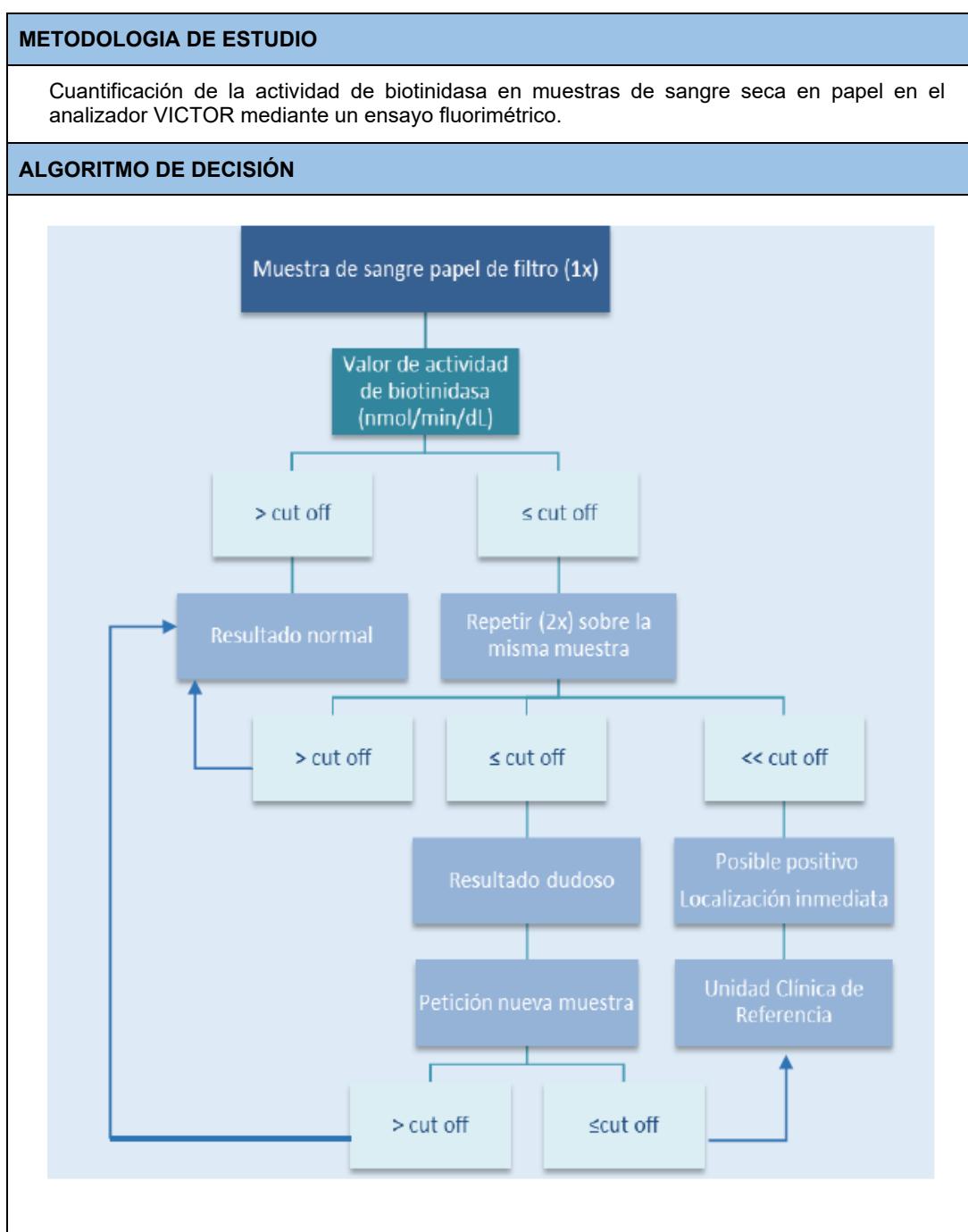
La frecuencia esperada de esta patología se estima en 1:100.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)





ANEXO XI

DÉFICIT DE BIOTINIDASA





Una actividad de biotinidasa inferior al punto de corte sugiere un déficit de biotinidasa. Este resultado positivo es comunicado inmediatamente desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, quien realizará la confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

Una actividad de biotinidasa ligeramente inferior al punto de corte se considera un resultado dudoso y se solicita una segunda muestra para confirmación. Si la actividad continúa siendo baja, desde el laboratorio se remite al neonato a la Unidad Clínica de Referencia. Si el resultado es superior al punto de corte en la segunda muestra, se considera que no hay sospecha de la enfermedad.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación) para que las consecuencias, físicas y psíquicas, sean mínimas.

Limitaciones de método:

- Falsos positivos en muestras que no se han secado completamente antes del envío al laboratorio o que se han almacenado o enviado en ambientes con temperatura y humedad elevadas.
- Falsos positivos en recién nacidos prematuros y en algunos casos que presenten hiperbilirrubinemia.

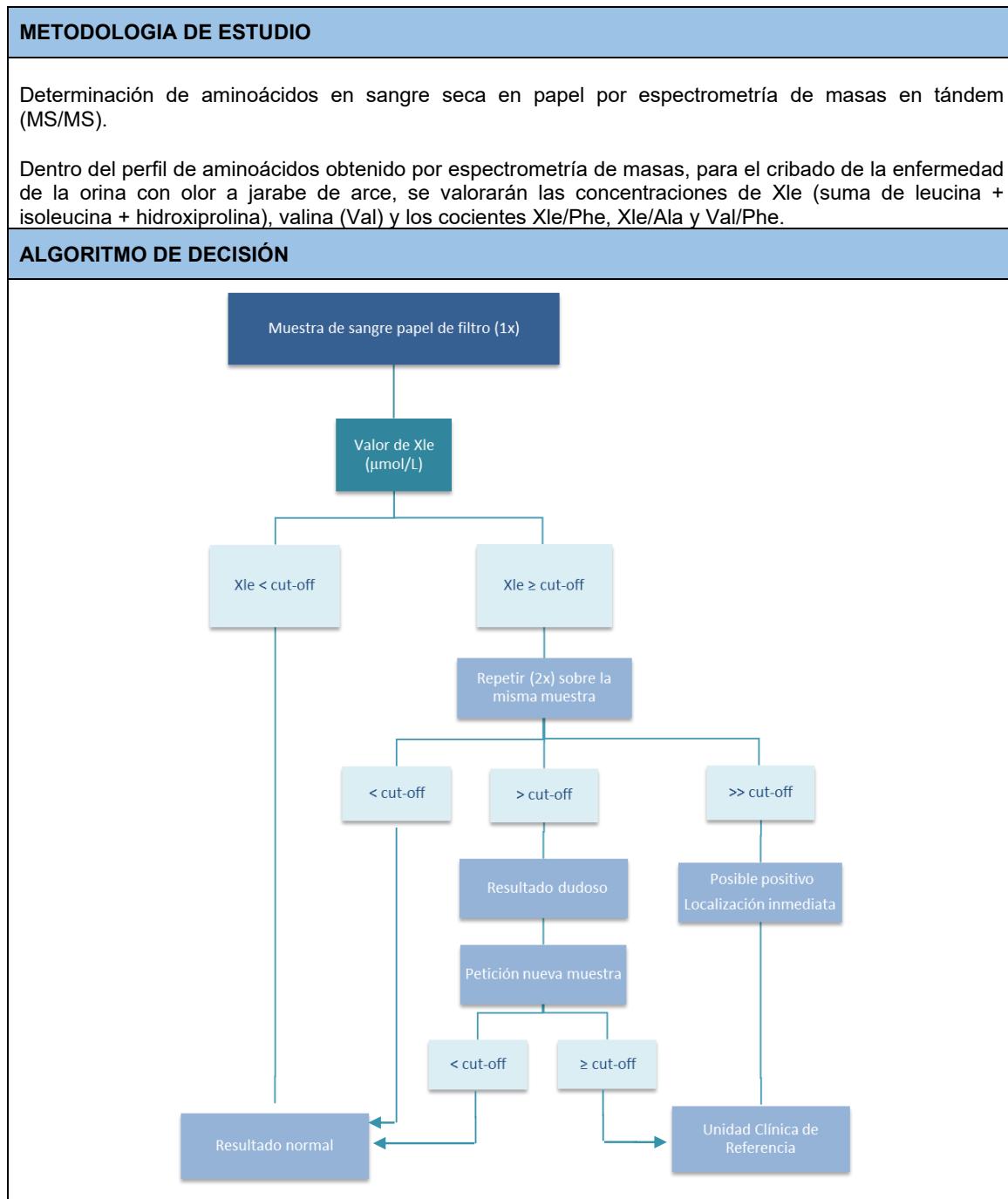
FRECUENCIA ESPERADA

La frecuencia esperada de esta patología a nivel mundial se estima en 1:9:100.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)



ANEXO XII

ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE (MSUD)





Una concentración de los aminoácidos incluidos en el perfil de estudio muy superior al punto de corte, sugiere enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Este resultado positivo es comunicado inmediatamente desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, donde se le remite para su confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

Una concentración ligeramente superior al punto de corte de estos aminoácidos, se considera un resultado dudoso y se solicita una segunda muestra para confirmación. Si la concentración continúa siendo elevada, desde el laboratorio se remite al recién nacido a la Unidad Clínica de Confirmación. Si el resultado es inferior al punto de corte en la segunda muestra, se considera que no hay sospecha de la enfermedad.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación) para que las consecuencias, físicas y psíquicas, sean mínimas.

Limitaciones de método:

- Falsos negativos: la forma intermitente de la enfermedad puede no ser detectada, puesto que en períodos asintomáticos pueden encontrarse niveles normales de aminoácidos ramificados en sangre.
- Falsos negativos: en pacientes que no hayan recibido una adecuada ingesta proteica previa a la toma de la muestra.
- Falsos positivos: en pacientes con nutrición parenteral.
- Falsos positivos: En pacientes con niveles elevados de hidroxiprolina, ya que por espectrometría de masas no es posible diferenciar la leucina, isoleucina e hidroxiprolina y la concentración que se obtiene es la suma de las tres (Xle).

FRECUENCIA ESPERADA

La frecuencia esperada de esta patología a nivel mundial se estima en torno 1-9:1.000.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)



ANEXO XIII

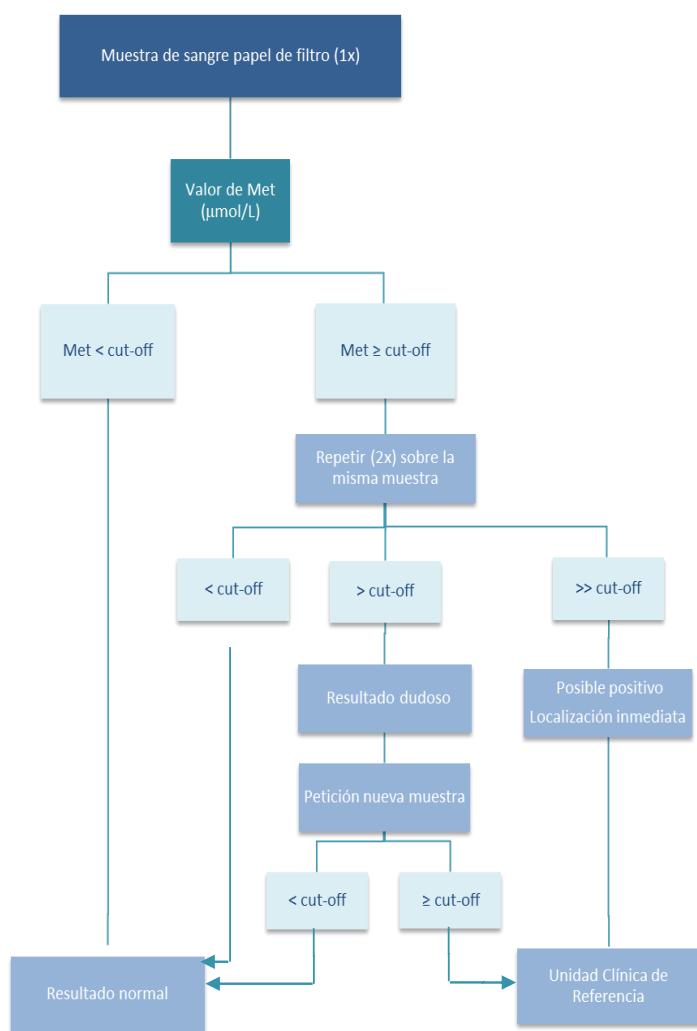
HOMOCISTINURIA (HCY)

METODOLOGÍA DE ESTUDIO

Determinación de aminoácidos en sangre seca en papel por espectrometría de masas en tandem (MS/MS).

Dentro del perfil de aminoácidos obtenido por espectrometría de masas, para el cribado de la homocistinuria, se valorará la concentración de metionina (Met) y los cocientes Met/Phe, Met/Xle y Met/Tyr.

ALGORITMO DE DECISIÓN





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

Una concentración de los aminoácidos incluidos en el perfil de estudio muy superior al punto de corte sugiere homocistinuria. Este resultado positivo es comunicado inmediatamente desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, donde se le remite para su confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

Una concentración ligeramente superior al punto de corte de estos aminoácidos, se considera un resultado dudoso y se solicita una segunda muestra para confirmación. Si la concentración continúa siendo elevada, desde el laboratorio se remite al recién nacido a la Unidad Clínica de Confirmación. Si el resultado es inferior al punto de corte en la segunda muestra, se considera que no hay sospecha de la enfermedad.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación) para que las consecuencias, físicas y psíquicas, sean mínimas.

Limitaciones de método:

- Falsos negativos: en pacientes que no hayan recibido una adecuada ingesta proteica previa a la toma de la muestra.
- Falsos positivos: en pacientes con nutrición parenteral.

FRECUENCIA ESPERADA

La frecuencia esperada de esta patología en función de los datos disponibles es muy variable situándose en torno a 1:1.000.000 nacimientos (dependiendo de los subtipos y asociaciones a otros trastornos). Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)





ANEXO XIV

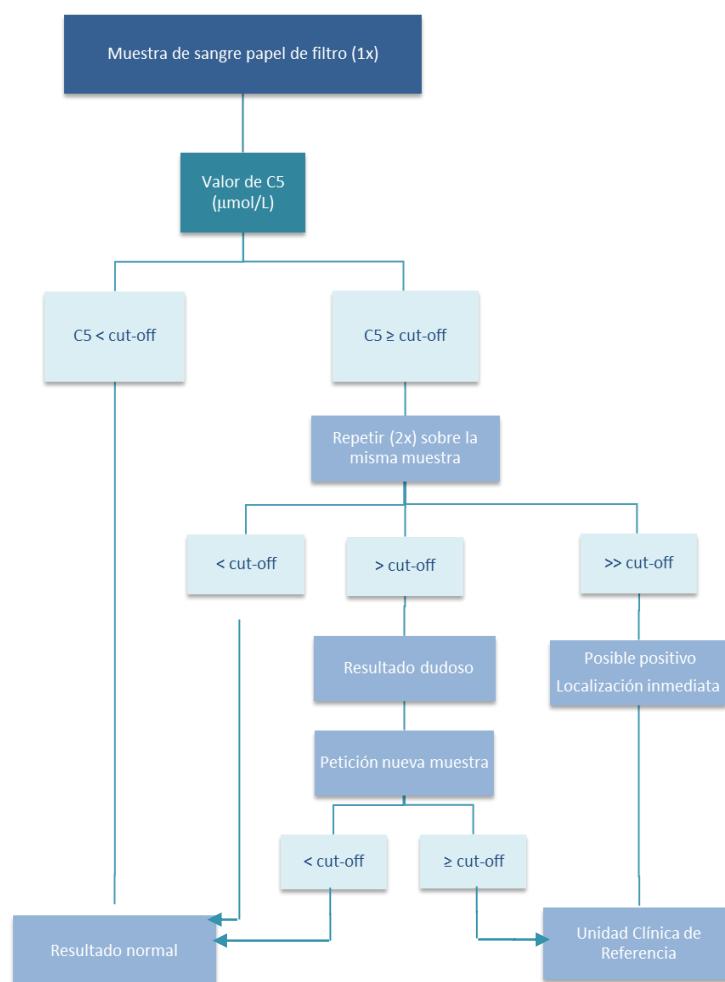
ACIDEMIA ISOVALÉRICA (IVA)

METODOLOGÍA DE ESTUDIO

Determinación de acilcarnitinas en sangre seca en papel por espectrometría de masas en tandem (MS/MS).

Dentro del perfil de acilcarnitinas obtenido por espectrometría de masas, para el cribado de la acidemia isoalélica, se valorará la concentración de isovalerilcarnitina (C5) y los cocientes C5/C0, C5/C2 y C5/C3.

ALGORITMO DE DECISIÓN





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

Una concentración de las acilcarnitinas incluidas en el perfil de estudio muy superior al punto de corte, sugiere acidemia isovalérica. Este resultado positivo es comunicado inmediatamente desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, donde se le remite para su confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

Una concentración ligeramente superior al punto de corte de estas acilcarnitinas, se considera un resultado dudoso y se solicita una segunda muestra para confirmación. Si la concentración continúa siendo elevada, desde el laboratorio se remite al recién nacido a la Unidad Clínica de Confirmación. Si el resultado es inferior al punto de corte en la segunda muestra, se considera que no hay sospecha de la enfermedad.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación) para que las consecuencias, físicas y psíquicas, sean mínimas.

Limitaciones de método:

- Falsos positivos: el ácido piválico produce un aumento de C5. El tratamiento con algunos antibióticos produce una elevación de C5.

En pacientes que reciben suplementos de carnitina (además de un aumento de C5 se observará un aumento generalizado de las acilcarnitinas de cadena corta).

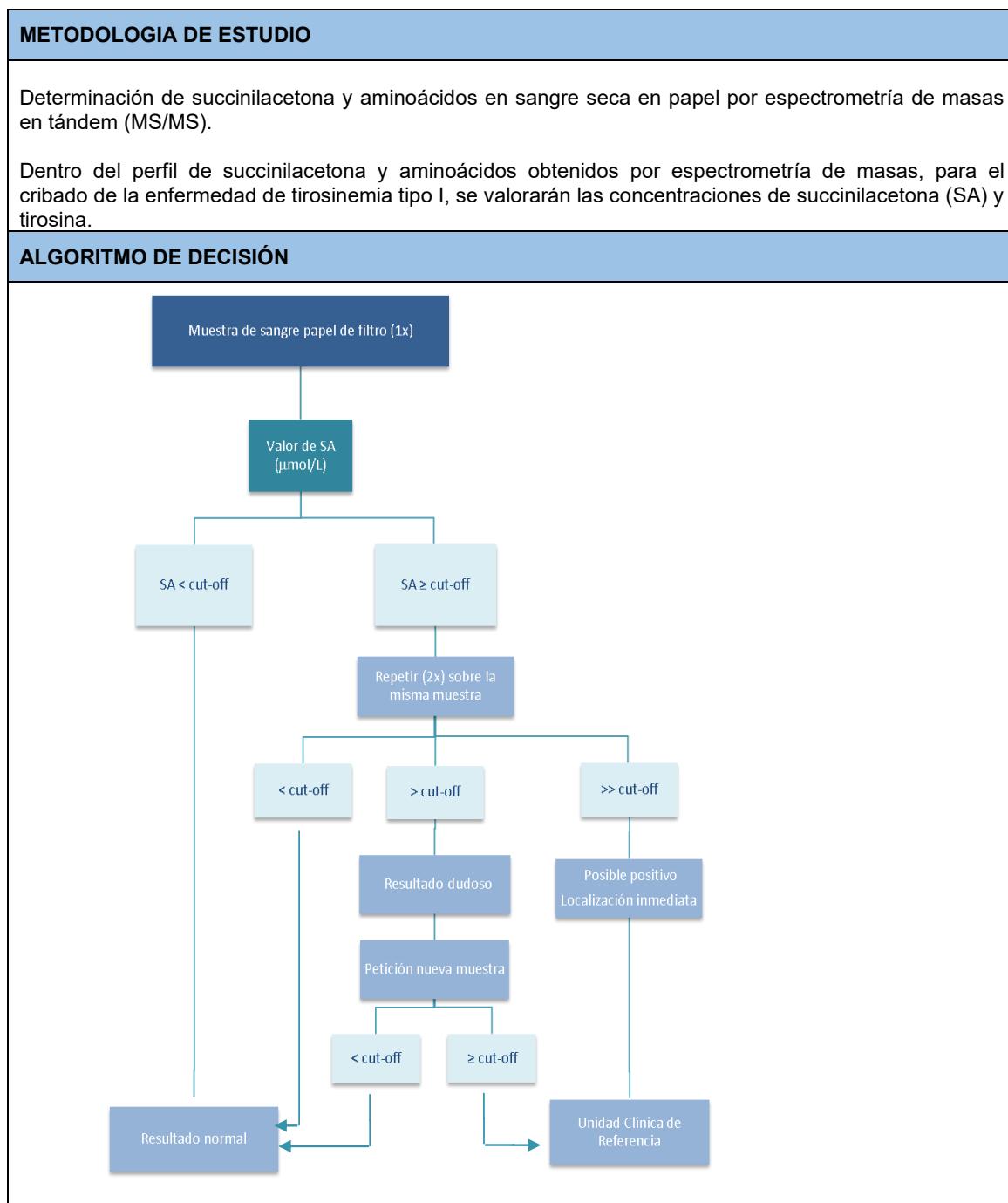
FRECUENCIA ESPERADA

La frecuencia esperada de esta patología a nivel mundial es variable, en función de los datos disponibles es 1-9:100.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)



ANEXO XV

TIROSINEMIA TIPO-I (TYR-I)





Una concentración de succinilacetona y de aminoácidos incluidos en el perfil de estudio muy superior al punto de corte, sugiere enfermedad de tirosinemia tipo I. Este resultado positivo es comunicado inmediatamente desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, donde se le remite para su confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

Una concentración ligeramente superior al punto de corte de succinilacetona y de aminoácidos, se considera un resultado dudoso y se solicita una segunda muestra para confirmación. Si la concentración continúa siendo elevada, desde el laboratorio se remite al recién nacido a la Unidad Clínica de Confirmación. Si el resultado es inferior al punto de corte en la segunda muestra, se considera que no hay sospecha de la enfermedad.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación) para que las consecuencias, físicas y psíquicas, sean mínimas.

Limitaciones de método:

- Falsos negativos: en pacientes que no hayan recibido una adecuada ingesta proteica previa a la toma de la muestra.
- Falsos positivos: en pacientes con nutrición parenteral.

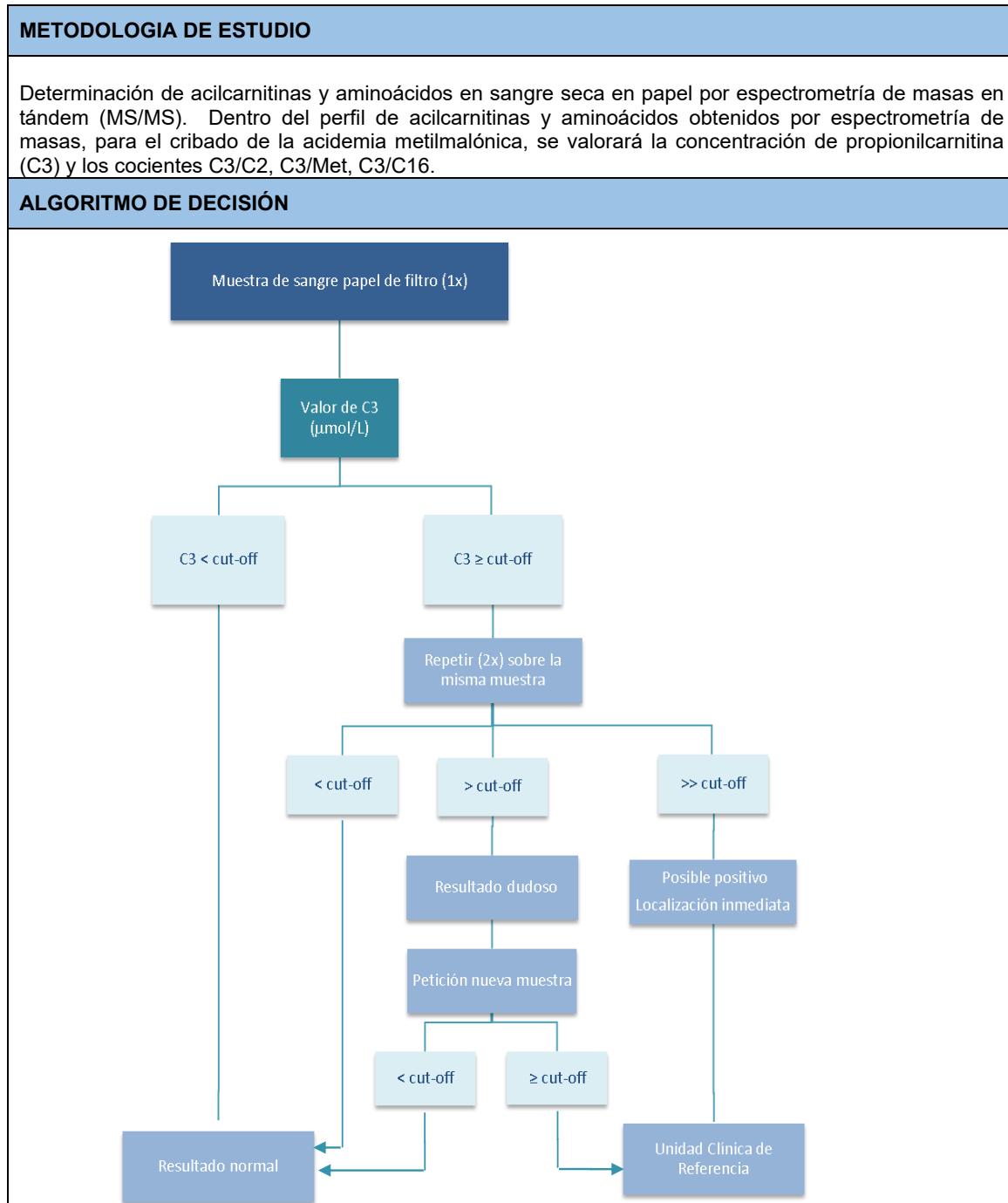
En condiciones fisiológicas del recién nacido (tirosinemia benigna transitoria descrita en el paciente pretérmino o con inmadurez hepática) o en condiciones patológicas del recién nacido (por ejemplo, hepatopatía).

FRECUENCIA ESPERADA

La frecuencia esperada de esta patología a nivel mundial en función de los datos disponibles es 1:100.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)



ANEXO XVI
ACIDEMIA METILMALÓNICA (MMA)





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

Una concentración de las acilcarnitinas incluidas en el perfil de estudio muy superior al punto de corte, sugiere acidemia metilmalónica. Este resultado positivo es comunicado inmediatamente desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, donde se le remite para su confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

Una concentración ligeramente superior al punto de corte de estas acilcarnitinas, se considera un resultado dudoso y se solicita una segunda muestra para confirmación. Si la concentración continúa siendo elevada, desde el laboratorio se remite al recién nacido a la Unidad Clínica de Confirmación. Si el resultado es inferior al punto de corte en la segunda muestra, se considera que no hay sospecha de la enfermedad.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación) para que las consecuencias, físicas y psíquicas, sean mínimas.

Limitaciones de método:

- Falsos positivos: en pacientes con ictericia.

FRECUENCIA ESPERADA

La frecuencia esperada de esta patología en función de los datos disponibles a nivel mundial es variable 1-9:100.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)

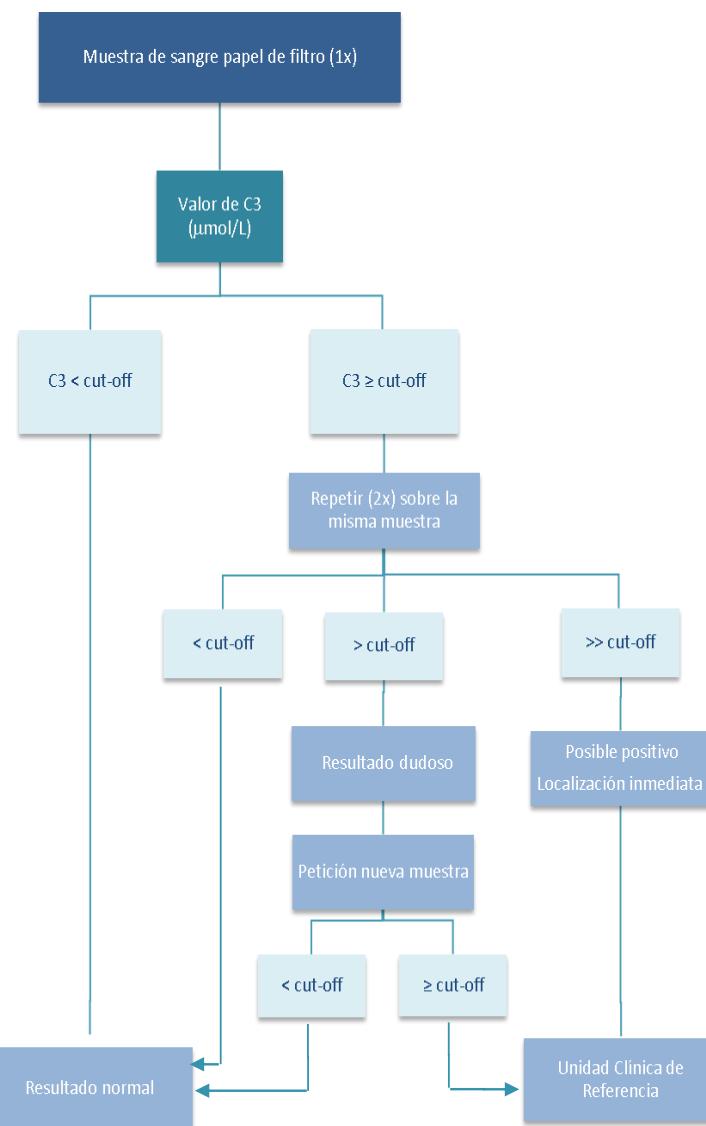


ANEXO XVII
ACIDEMIA PROPIÓNICA (PA)

METODOLOGÍA DE ESTUDIO

Determinación de acilcarnitinas y aminoácidos en sangre seca en papel por espectrometría de masas en tandem (MS/MS). Dentro del perfil de acilcarnitinas y aminoácidos obtenidos por espectrometría de masas, para el cribado de la acidemia propiónica, se valorará la concentración de propionilcarnitina (C3) y los cocientes C3/C2, C16:1OH, C3/Met, C3/C16.

ALGORITMO DE DECISIÓN





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

Una concentración de las acilcarnitinas incluidas en el perfil de estudio muy superior al punto de corte, sugiere acidemia propiónica. Este resultado positivo es comunicado inmediatamente desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, donde se le remite para su confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

Una concentración ligeramente superior al punto de corte de estas acilcarnitinas, se considera un resultado dudoso y se solicita una segunda muestra para confirmación. Si la concentración continúa siendo elevada, desde el laboratorio se remite al recién nacido a la Unidad Clínica de Confirmación. Si el resultado es inferior al punto de corte en la segunda muestra, se considera que no hay sospecha de la enfermedad.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación) para que las consecuencias, físicas y psíquicas, sean mínimas.

Limitaciones de método:

- Falsos positivos: en pacientes con ictericia.

FRECUENCIA ESPERADA

La frecuencia esperada de esta patología a nivel mundial es 1:100.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)



ANEXO XVIII

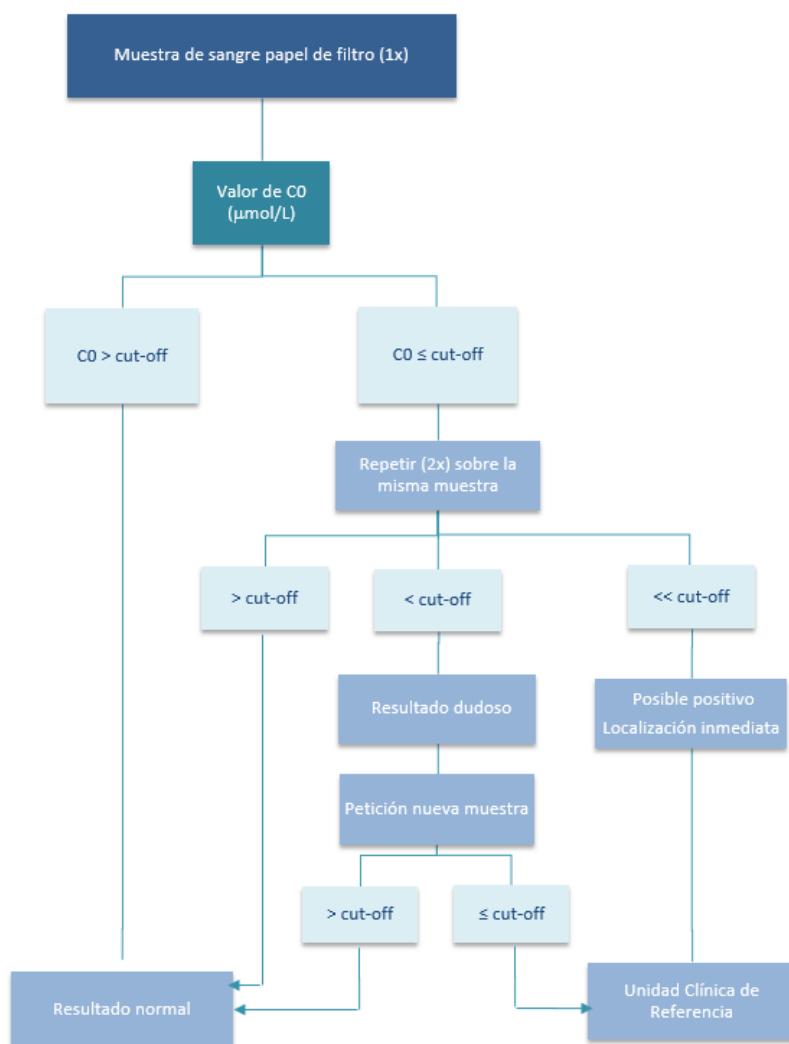
DEFICIENCIA PRIMARIA DE CARNITINA (CUD)

METODOLOGÍA DE ESTUDIO

Determinación de acilcarnitinas y aminoácidos en sangre seca en papel por espectrometría de masas en tandem (MS/MS).

Dentro del perfil de acilcarnitinas y aminoácidos obtenidos por espectrometría de masas, para el cribado de la deficiencia primaria de carnitina, se valorarán las concentraciones de carnitina libre (C0) y de las concentraciones de C2, C3, C16, C18, C18:1 y el ratio C3/Met.

ALGORITMO DE DECISIÓN





Una concentración de las acilcarnitinas incluidas en el perfil de estudio muy inferior al punto de corte, sugiere deficiencia primaria de carnitina. Este resultado positivo es comunicado inmediatamente desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, donde se le remite para su confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

Una concentración ligeramente inferior al punto de corte de estas acilcarnitinas, se considera un resultado dudoso y se solicita una segunda muestra para confirmación. Si la concentración continúa siendo baja, desde el laboratorio se remite al recién nacido a la Unidad Clínica de Confirmación. Si el resultado es superior al punto de corte en la segunda muestra, se considera que no hay sospecha de la enfermedad.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación) para que las consecuencias, físicas y psíquicas, sean mínimas.

Limitaciones de método:

- Falsos negativos: si la madre presenta concentraciones bajas de C0 puede ocasionar disminuciones transitorias en el RN sin que esté presente la enfermedad, como sucede en los casos de CUD materna u otras enfermedades metabólicas hereditarias maternas.
- Falsos positivos: tratamiento con carnitina.

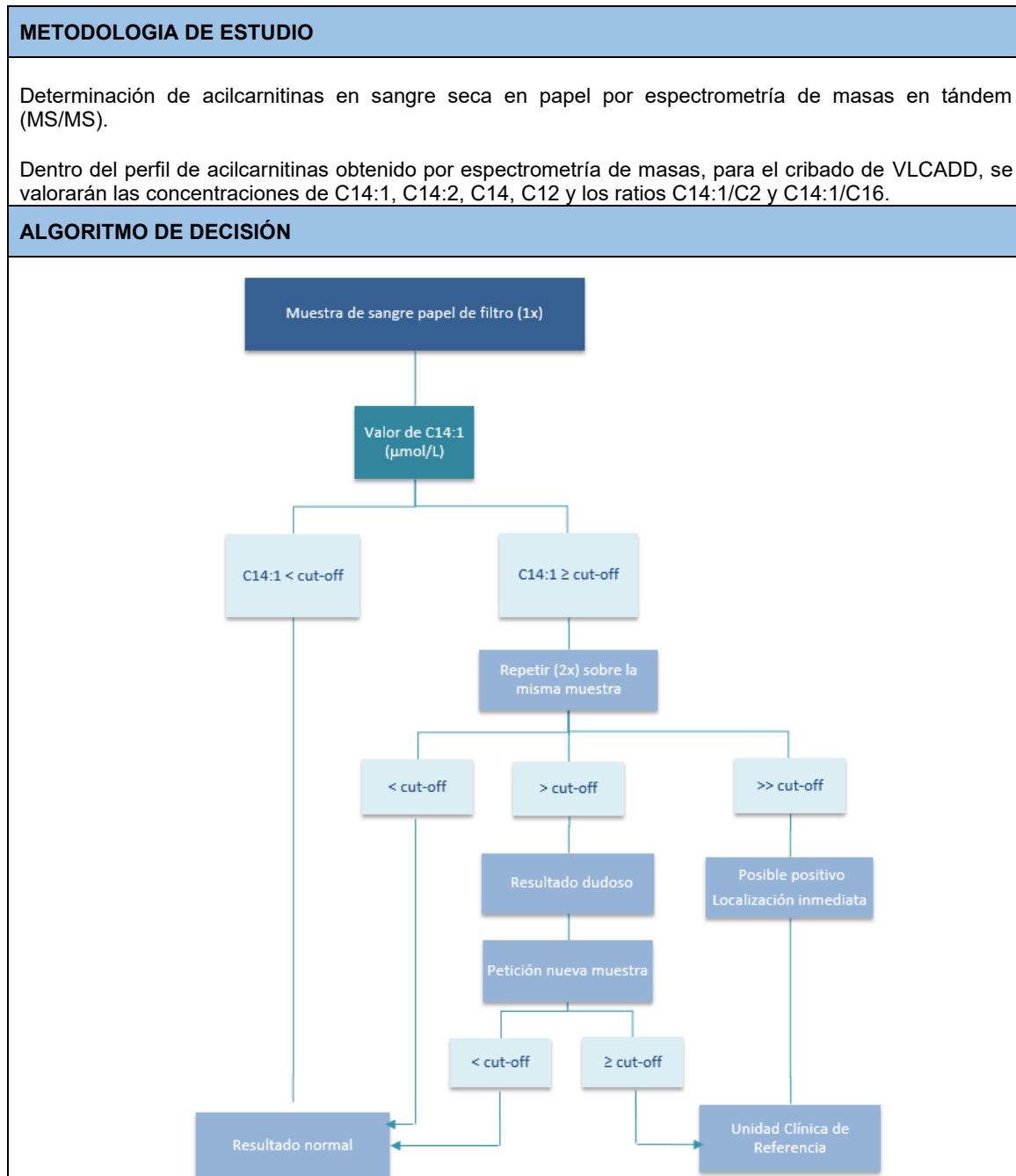
FRECUENCIA ESPERADA

La frecuencia esperada de esta patología se estima en 1:20.000 – 1:70.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)



ANEXO XIX

**DEFICIENCIA DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA MUY LARGA
(VLCADD)**





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

Una concentración de las acilcarnitinas incluidas en el perfil de estudio muy superior al punto de corte, sugiere deficiencia de acil-coA deshidrogenasa de cadena muy larga. Este resultado positivo es comunicado inmediatamente desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, donde se le remite para su confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

Una concentración ligeramente superior al punto de corte de estas acilcarnitinas, se considera un resultado dudoso y se solicita una segunda muestra para confirmación. Si la concentración continúa siendo elevada, desde el laboratorio se remite al recién nacido a la Unidad Clínica de Confirmación. Si el resultado es inferior al punto de corte en la segunda muestra, se considera que no hay sospecha de la enfermedad.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación) para que las consecuencias, físicas y psíquicas, sean mínimas.

Limitaciones de método:

- Falsos positivos: toma de muestra precoz inmediatamente después del parto en RN con estrés catabólico.

FRECUENCIA ESPERADA

La frecuencia esperada de esta patología se estima en 1-9:100.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)





ANEXO XX

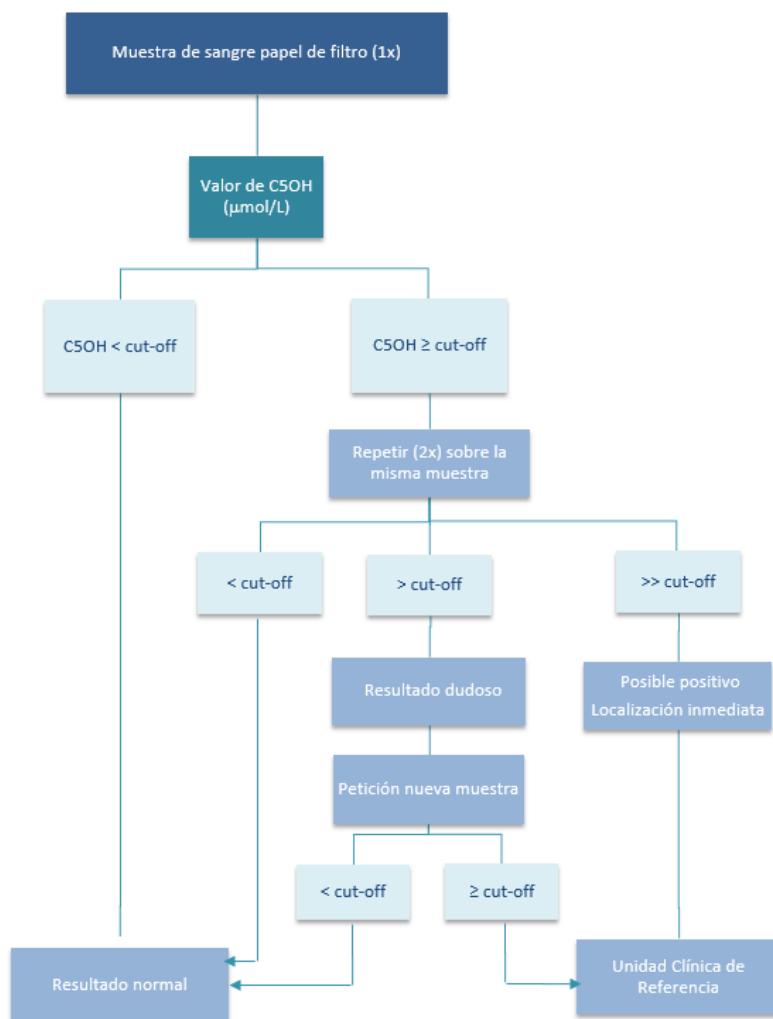
ACIDURIA 3-HIDROXI-3-METILGLUTÁRICA (HMG)

METODOLOGÍA DE ESTUDIO

Determinación de acilcarnitinas en sangre seca en papel por espectrometría de masas en tandem (MS/MS).

Dentro del perfil de acilcarnitinas obtenido por espectrometría de masas, para el cribado de HMG, se valorarán las concentraciones de C5OH, C6DC y los ratios C5OH/C0 y C5OH/C8.

ALGORITMO DE DECISIÓN





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

Una concentración de las acilcarnitinas incluidas en el perfil de estudio muy superior al punto de corte, sugiere aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica. Este resultado positivo es comunicado inmediatamente desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, donde se le remite para su confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

Una concentración ligeramente superior al punto de corte de estas acilcarnitinas, se considera un resultado dudoso y se solicita una segunda muestra para confirmación. Si la concentración continúa siendo elevada, desde el laboratorio se remite al recién nacido a la Unidad Clínica de Confirmación. Si el resultado es inferior al punto de corte en la segunda muestra, se considera que no hay sospecha de la enfermedad.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación) para que las consecuencias, físicas y psíquicas, sean mínimas.

Limitaciones de método:

- Falsos positivos: diagnóstico diferencial entre HMG y otras acidemias orgánicas como la deficiencia de 3-metilcrotonil CoA carboxilasa, la deficiencia de 3-metilglutacil CoA hidratasa, otras acidurias 3-metilglutacónicas, la aciduria 2-metil-3-hidroxibutírica, la deficiencia de betacetotiolasa o la deficiencia múltiple de carboxilasa o deficiencia de biotinidasa.

FRECUENCIA ESPERADA

La frecuencia esperada de esta patología se estima en 1:125.000 – 1:1.000.000 nacimientos.
Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)





ANEXO XXI

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME)

METODOLOGIA DE ESTUDIO
Detección cualitativa del exón 7 del gen SMN1 mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) para determinar en la muestra de sangre seca en papel la presencia de la mutación más frecuente causante de la atrofia muscular espinal (deleción homocigota del exón 7 del gen SMN1).
ALGORITMO DE DECISIÓN
<pre>graph TD; A[Muestra de sangre papel de filtro (1x)] --> B[Deleción homocigota del exón 7 del gen SMN1]; B -- NO --> C[Resultado normal]; B -- SI --> D[Repetir (2x) sobre la misma muestra]; D -- NO --> C; D -- SI --> E[Posible positivo Localización inmediata]; E --> F[Unidad Clínica de Referencia]</pre>





La forma de AME más común (AME del cromosoma 5) está causada por una deficiencia de una proteína de motoneuronas llamada proteína de supervivencia de motoneuronas (SMN). La deficiencia de SMN está causada por mutaciones en el gen del cromosoma 5 conocido como SMN1. Aproximadamente el 95-98 % de todos los tipos de pacientes de AME muestran delección homocigótica del exón 7 del SMN1 y el 2-5 % de los pacientes pueden portar el compuesto heterocigoto de la delección del exón 7 y una mutación puntual.

Si se detecta una delección homocigótica del exón 7 del SMN1, el resultado positivo es comunicado inmediatamente desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, donde se le remite para su confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

El tratamiento debe de iniciarse de forma urgente conforme a los Protocolos Farmacoclínicos vigentes establecidos por el Ministerio de Sanidad.

Limitaciones de método:

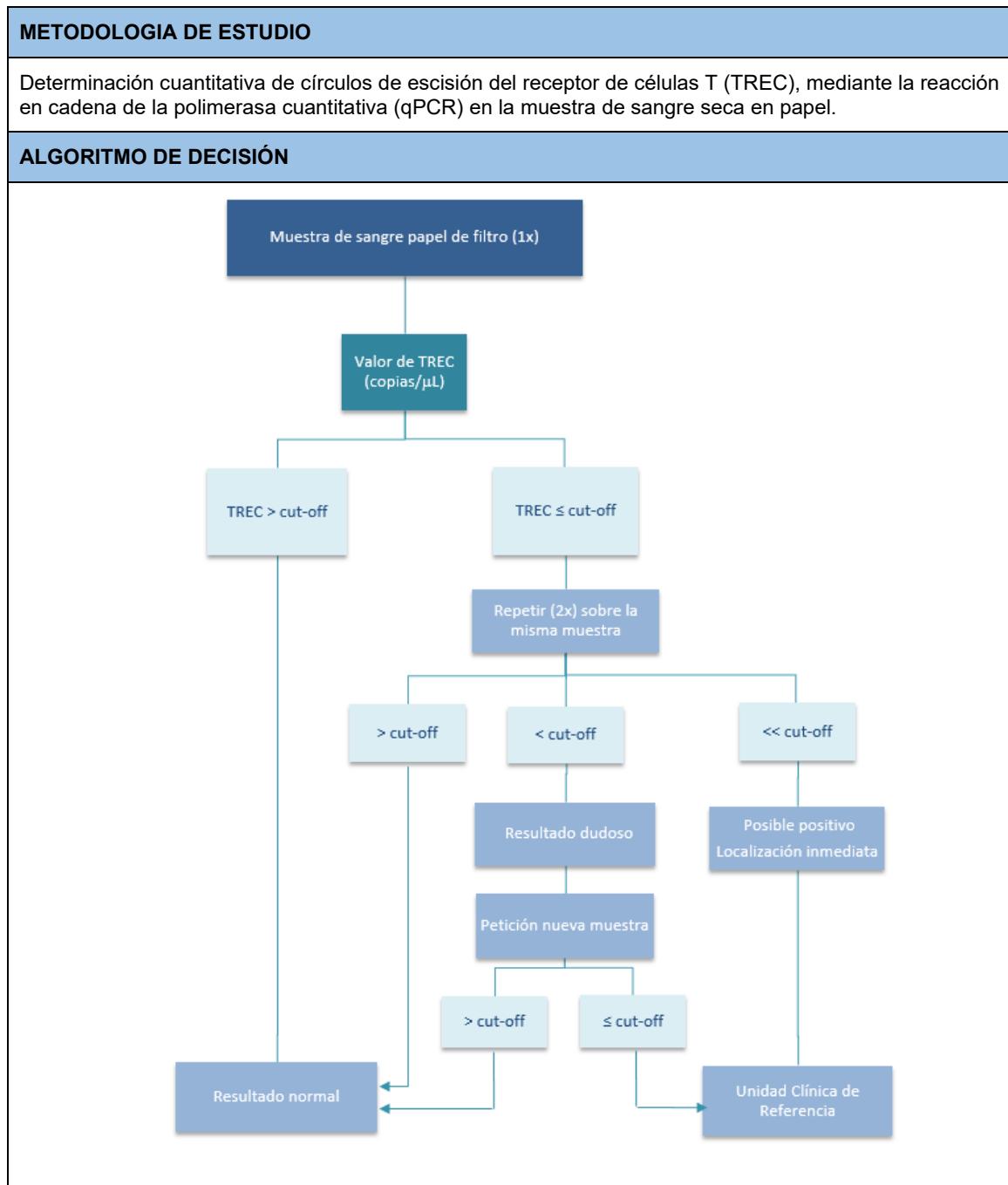
- Falsos negativos: entre un 2-5 % de los casos serían falsos negativos al no poder ser identificados en la prueba de cribado si presentan una única delección en un alelo del gen SMN1 junto con una mutación puntual en el otro alelo.

FRECUENCIA ESPERADA

La frecuencia esperada de esta patología se estima en 1:8.000-10.000 nacimientos.



ANEXO XXII
INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE (SCID)





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

La ausencia de TREC o una reducción muy significativa, es indicativo de Inmunodeficiencia Combinada Grave. Este resultado positivo es comunicado inmediatamente desde el laboratorio a la Unidad Clínica de Confirmación, quien realizará la confirmación diagnóstica clínica y tratamiento inmediato.

Un valor de TREC ligeramente inferior al punto de corte se considera un resultado dudoso y se solicita una segunda muestra para confirmación. Si el valor continúa siendo bajo, desde el laboratorio se remite al neonato a la Unidad Clínica de Referencia. Si el resultado es superior al punto de corte en la segunda muestra, se considera que no hay sospecha de la enfermedad.

El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación) para que las consecuencias, físicas y psíquicas, sean mínimas.

Limitaciones de método:

- Falsos positivos: En el diagnóstico diferencial es importante descartar síndromes que presentan deficiencias variables de células T (como ataxia telangiectasia, síndrome CLOVES, síndrome DiGeorge), otras linfopenias T secundarias como las debidas a malformaciones linfáticas, linfopenias T idiopáticas, quilotórax y prematuridad.

FRECUENCIA ESPERADA

La frecuencia esperada de esta patología se estima en 1:50.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)





ANEXO XXIII

PUNTOS DE CORTE CRIBADO NEONATAL
(ACTUALIZADOS A 13/08/2025)

TSH (μU/mL)	
cut off	6,4

IRT (ng/mL)	
cut off 1	57,1
cut off 2	70,8
cut off 3	35,9

17OHP (nmol/L)	
Semanas de gestación	cut off
< 30-33	128,6
33-34	54,1
34-35	31,4
35-36	25,7
36-37	20,6
37-38	17,6
38-39	13,2
39-40	12,0
40 - > 40	11,1

ACTIVIDAD DE BIOTINIDASA (nmol/min/dL)	
cut off	101,7

PKU (μmol/L)	
Phe	75,72
Phe/Tyr	1,04

GA-I (μmol/L)	
C5DC	0,47
C5DC/C16	0,16
C5DC/C8	9,92

MCAD (μmol/L)	
C8	0,12
C8/C10	0,92
C6	0,11





FICHA DE PROCESO
DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES
CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

C10	0,22
C10:1	0,14

LCHAD (μmol/L)	
C16OH	0,04
C16:1OH	0,08
C18OH	0,09
C18:1OH	0,10
C16OH/C16	0,02
C16	7,02

MSUD (μmol/L)	
Xle	170,77
Val	120,16
Xle/Phe	2,95
Xle/Ala	1,04
Val/Phe	2,22

HCY (μmol/L)	
Met	25,88
Met/Phe	0,46
Met/Xle	0,27
Met/Tyr	0,36

IVA (μmol/L)	
C5	0,30
C5/C0	0,01
C5/C2	0,02
C5/C3	0,16

TYR-I (μmol/L)	
Succinilacetona	1,09
Tyr	222,14

MMA (μmol/L)	
C3	4,37
C3/C2	0,17
C3/Met	0,29
C3/C16	1,32



PA (μmol/L)	
C3	4,37
C3/C2	0,17
C3/Met	0,29
C3/C16	1,32
C16:1OH	0,08

CUD (μmol/L)	
C0	9,65
C2	10,28
C3	0,79
C16	1,53
C18	0,58
C18:1	1,06
C3/Met	0,05

VLCADD (μmol/L)	
C14:1	0,46
C14:2	0,13
C14	0,44
C12	0,31
C14:1/C2	0,02
C14:1/C16	0,15

HMG (μmol/L)	
C5OH	0,22
C6DC	0,02
C5OH/C8	4,79
C5OH/C0	0,01

AME (Ciclos Cuantificación SMN1: Cq)	
cut off	28

SCID (copias/μL)	
TREC	21



ANEXO XXIV

CENTROS SANITARIOS DESIGNADOS COMO UNIDADES CLÍNICAS DE
CONFIRMACIÓN Y UNIDADES CLÍNICAS DE REFERENCIA AVANZADA
(según Modificación de Instrucción Conjunta..11 de julio 2025)

ENFERMEDAD	CENTROS SANITARIOS QUE CONFIRMAN LA ENFERMEDAD	ÁREAS DE SALUD	UNIDAD CLÍNICA DE REFERENCIA AVANZADA
FIBROSIS QUÍSTICA	CAUBU HCUVA CAUSA CAULE	Burgos y Soria Valladolid-Este, Valladolid-Oeste, Palencia y Segovia Salamanca, Ávila y Zamora León, el Bierzo	HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID
FENILCETONURIA	CAUBU HURH	Burgos y Soria Resto Castilla y León	HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA DE VALLADOLID
ENFERMEDADES METABÓLICAS	HURH(1) HCUVA (1) (con sintomatología clínica)	Toda Castilla y León	HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA DE VALLADOLID HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID
ANEMIA FALCIFORME	CAUBU HCUVA CAUSA	Burgos y Soria Vall-Este, Vall-Oeste, Palencia y Segovia Salamanca, Ávila y Zamora, León y el Bierzo	HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO DE SALAMANCA
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO	CAUBU HCUVA CAUSA CAULE	Burgos y Soria Vall-Este, Vall-Oeste, Palencia y Segovia Salamanca, Ávila y Zamora León, el Bierzo	COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE BURGOS
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA	CAUBU HCUVA CAUSA CAULE	Burgos y Soria Vall-Este, Vall-Oeste, Palencia y Segovia Salamanca, Ávila y Zamora León, el Bierzo	COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN
ATROFIA MUSCULAR ESPINAL	CAUBU HCUVA HURH CAUSA CAULE	Burgos y Soria Vall-Este, Palencia Vall-Oeste, Segovia Salamanca, Ávila y Zamora León, El Bierzo	COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE BURGOS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA DE VALLADOLID COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN
INMUNODEFICIENCIA	CAUBU	Burgos y Soria,	COMPLEJO ASISTENCIAL





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

Edición: 8
Página: 60/61

COMBINADA GRAVE	HCUVA CAUSA CAULE	Vall-Este, Vall-Oeste, Palencia y Segovia Salamanca, Ávila y Zamora León, el Bierzo	UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
ENFERMEDADES METABÓLICAS:			
(1) Deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD), Deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), Acidemia glutárica tipo I, Déficit de biotinidasa, Tirosinemia tipo I (TYR-I), Acidemia metilmalónica (MMA), Acidemia propiónica (PA), Deficiencia primaria de carnitina (CUD), Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) y la Aciduria 3 -OH-3 metilglutárica (HMG), Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD), Homocistinuria (HCY) y Acidemia isovalérica (IVA)			
El tratamiento de los pacientes de Sacyl se ajustará, en su caso, a las condiciones de financiación establecidas en la prestación			
CAUBU: COMPLEJO ASISTENCIA UNIVERSITARIO DE BURGOS; CAULE: COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN; CAUSA: COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA; HCUVA: HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID; HURH: HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA DE VALLADOLID.			





ANEXO XXV

**PUNTOS DE CONTACTO COORDINACIÓN DEL PROGRAMA y RESPONSABLE
DEL LABORATORIO**

SERVICIO DE PROMOCIÓN DE LA SALUD Y SALUD LABORAL	
María Teresa Jimenez López Jefa de Servicio de Promoción de la Salud y Salud Laboral. Dirección General de Salud Pública	Tfno. 983 413600 ext. 806340 Tfno. Móvil: 608048807 jimlopmt@j cyl.es

CENTRO DE HEMOTERARIA Y HEMODONACIÓN	
Ana Cristina Muñoz Boyero Verónica Cañadas Garzó Eva Barbón Alonso Diana Navarro Calderón Cribado Neonatal Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León	Tfno. 983 418 823, ext. 89674 Tfno. 983 418 823, ext. 89615 Tfno. Móvil. 690240042 anamunoz@saludcastillayleon.es vcgarzo@saludcastillayleon.es ebarbon@saludcastillayleon.es dnavarro@saludcastillayleon.es

