



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) y acidemia propiónica (PA), 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	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 2ª 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

REDACCIÓN	
María García López.	Servicio de Promoción de la Salud y Salud Laboral. D. G de Salud Pública
Verónica Cañadas Garzó	Laboratorio de Cribado Neonatal, Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León.

Valladolid, a fecha de firma electrónica

La Jefa de Servicio de Promoción de la Salud y Salud Laboral
Mª TERESA JIMÉNEZ LÓPEZ

La Directora General de Salud Pública
SONIA TAMAMES GÓMEZ





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

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.





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

CODIGO:
Edición: 7
Página: 3/48

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.



COPIA AUTENTICA DEL DOCUMENTO Localizador: 3P9MOYMBIHVQ3KCTOBPNNO

Fecha Firma: 31/05/2024 11:29:21 31/05/2024 12:47:37 Fecha copia: 31/05/2024 13:42:51

Firmado: MARIA TERESA JIMENEZ LOPEZ, SONIA TAMAMES GÓMEZ

Acceda a la página web: <https://www.ae.jcyl.es/verDocumentos/ver?loun=3P9MOYMBIHVQ3KCTOBPNNO> para visualizar el documento



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

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 24-72 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

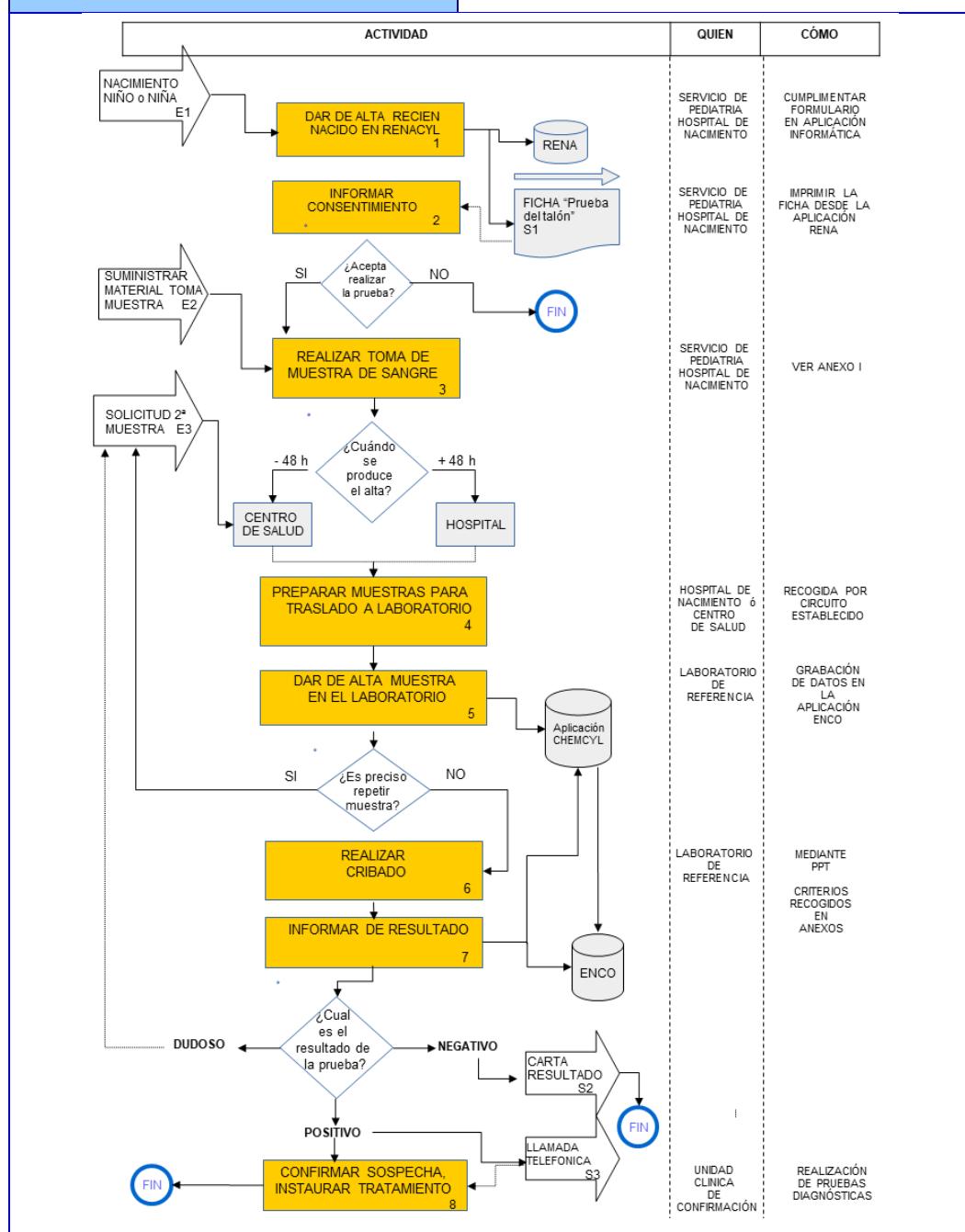
DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

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 y PA (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 y PA (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





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

CÓDIGO:

Edición: 7

Página: 7/48

DESCRIPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES

Nº	ACTIVIDAD	DESCRIPCIÓN
1	DAR DE ALTA 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 "ficha de la prueba del talón" en la que figuran los datos del recién nacido junto con la información sobre el consentimiento informado y los documentos sobre 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 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, 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 CHEMCYLY 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, 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, <u>entre las 48 y 72 horas de vida</u>. Además, se entregará la "Ficha prueba del talón", generada por el





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

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 toma de muestra tiene carácter urgente, se debe realizar cuando los padres acudan al Centro de Salud a pesar de no haber recibido aún 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 1)** aprobado con fecha 07 de agosto de 2020.

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.

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 y XVIII mediante el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) establecido por el laboratorio.

- Hipotiroidismo congénito (anexo III).
- Fibrosis quística (anexo IV).





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

- 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 isoalérrica (anexo XIV).
- Tirosinemia tipo I (TYR-I) (anexo XV).
- Acidemia metilmalónica (MMA) (anexo XVI).
- Acidemia propiónica (PA) (anexo XVII)

En el anexo XVIII 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.

Hipotiroidismo Congénito, fibrosis quística, fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, anemia falciforme, MCADD, LCHADD, acidemia glutárica tipo I, déficit de biotinidasa, MSUD, homocistinuria, acidemia isoalérrica, tirosinemia tipo I, acidemia metilmalónica y acidemia propiónica:

- 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 se comunicará a la familia por correo postal y cuándo sea posible, por mensaje de texto (sms) a los padres al nº de teléfono que figure en el volante de RENACyL, en un plazo máximo de 30 días.

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 XIX 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

CODIGO:
Edición: 7
Página: 11/48

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: 3P9MOYMBIHVQ3KCTOBPNNO

Fecha Firma: 31/05/2024 11:29:21 31/05/2024 12:47:37 Fecha copia: 31/05/2024 13:42:51

Firmado: MARIA TERESA JIMENEZ LOPEZ, SONIA TAMAMES GÓMEZ

Acceda a la página web: <https://www.ae.jcyl.es/verDocumentos/ver?loun=3P9MOYMBIHVQ3KCTOBPNNO> para visualizar el documento

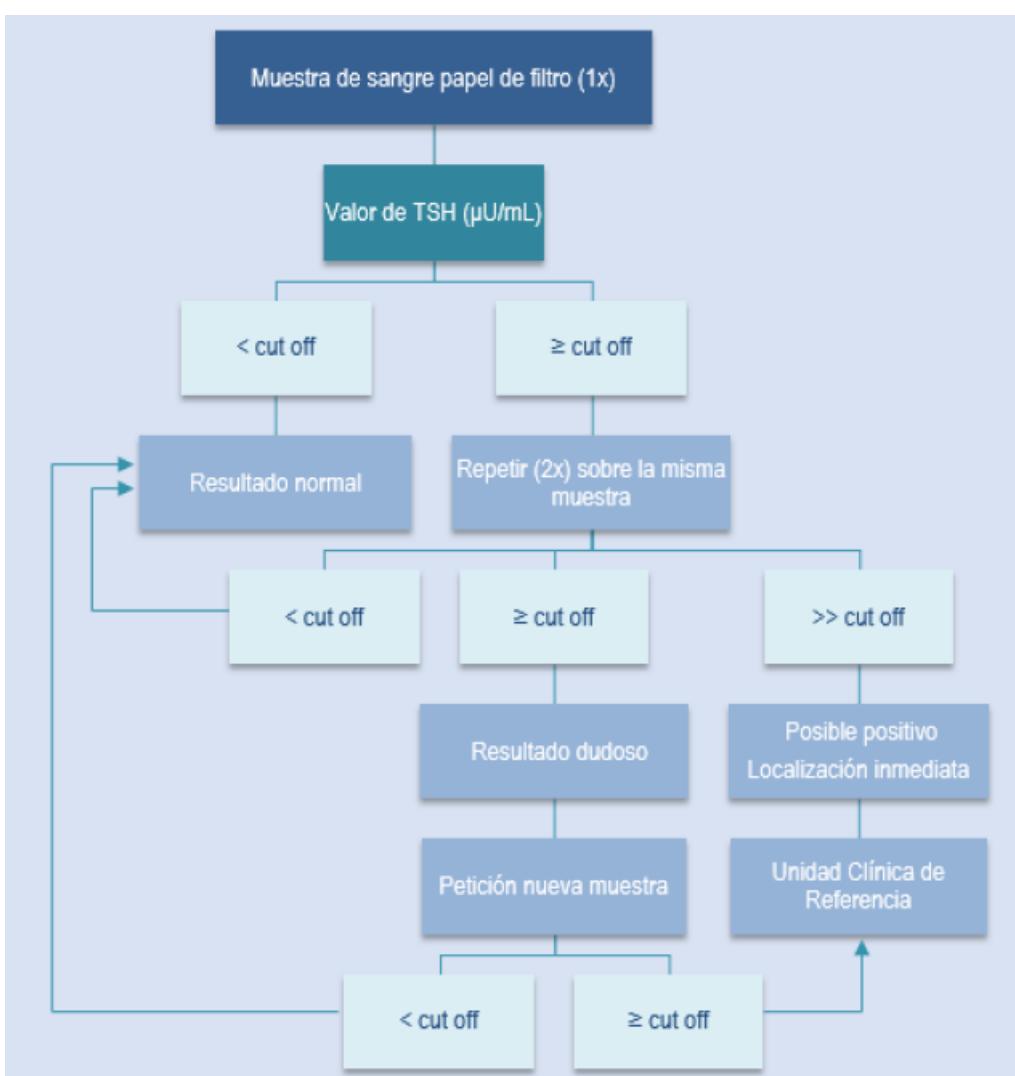


ANEXO III
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

METODOLOGIA DE ESTUDIO

Cuantificación de la hormona estimuladora del tiroides (TSH) en muestras de sangre seca en papel en el analizador AutoDELFIA mediante fluoroinmunoensayo.

ALGORITMO DE DECISIÓN





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

CODIGO:
Edición: 7
Página: 13/48

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.

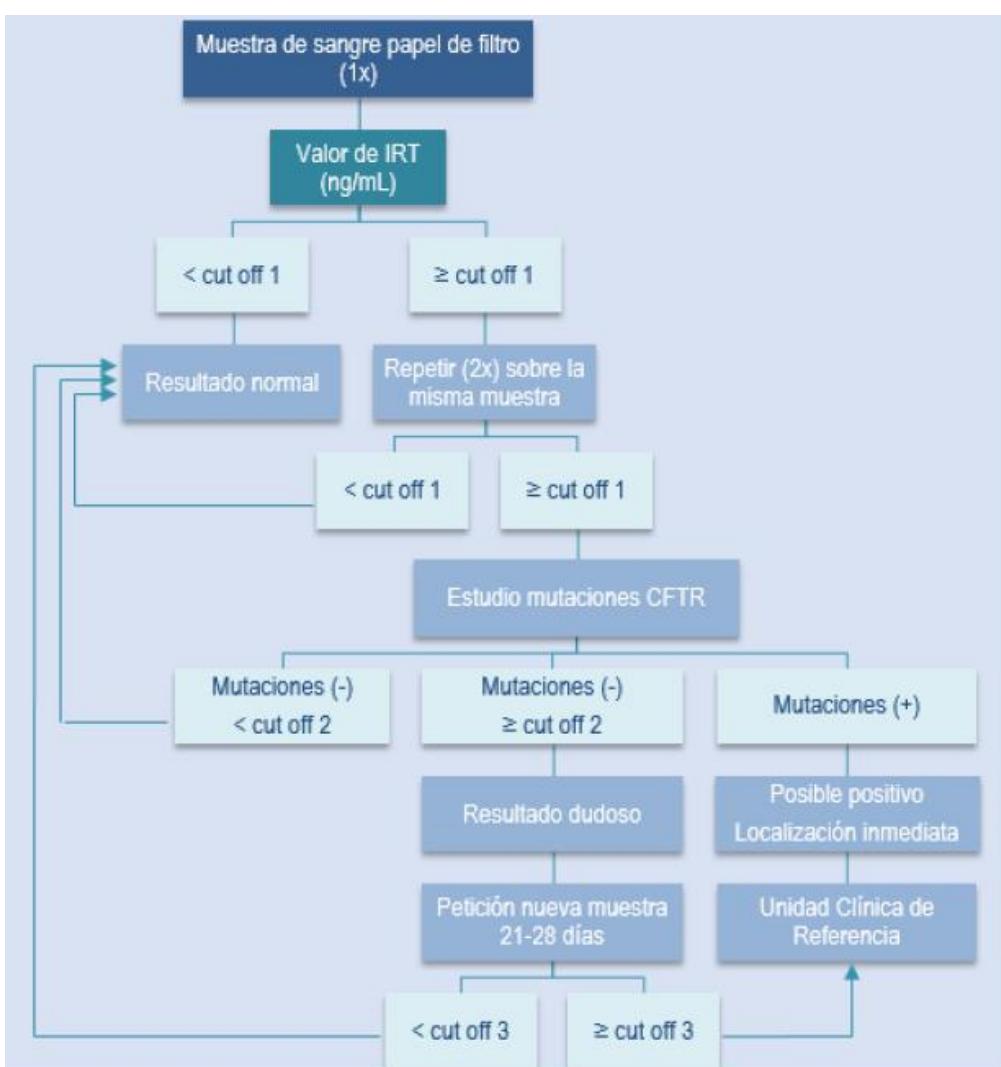
El tratamiento debe ser instaurado antes de los 15 días de vida (21 días si es necesaria una segunda muestra para confirmación) para que las consecuencias, físicas y psíquicas, sean mínimas.

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

METODOLOGIA DE ESTUDIO
a) Cuantificación del tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) en muestras de sangre seca en papel en el analizador AutoDELFIA mediante fluoroimmunoensayo. b) Estudio de mutaciones en el gen CFTR.
ALGORITMO DE DECISIÓN




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 éque 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



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

CODIGO:
Edición: 7
Página: 16/48

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



COPIA AUTENTICA DEL DOCUMENTO Localizador: 3P9MOYMBIHVQ3KCTOBPNNO

Fecha Firma: 31/05/2024 11:29:21 31/05/2024 12:47:37 Fecha copia: 31/05/2024 13:42:51

Firmado: MARIA TERESA JIMENEZ LOPEZ, SONIA TAMAMES GÓMEZ

Acceda a la página web: <https://www.ae.jcyl.es/verDocumentos/ver?loun=3P9MOYMBIHVQ3KCTOBPNNO> para visualizar el documento

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

CODIGO:
Edición: 7
Página: 17/48

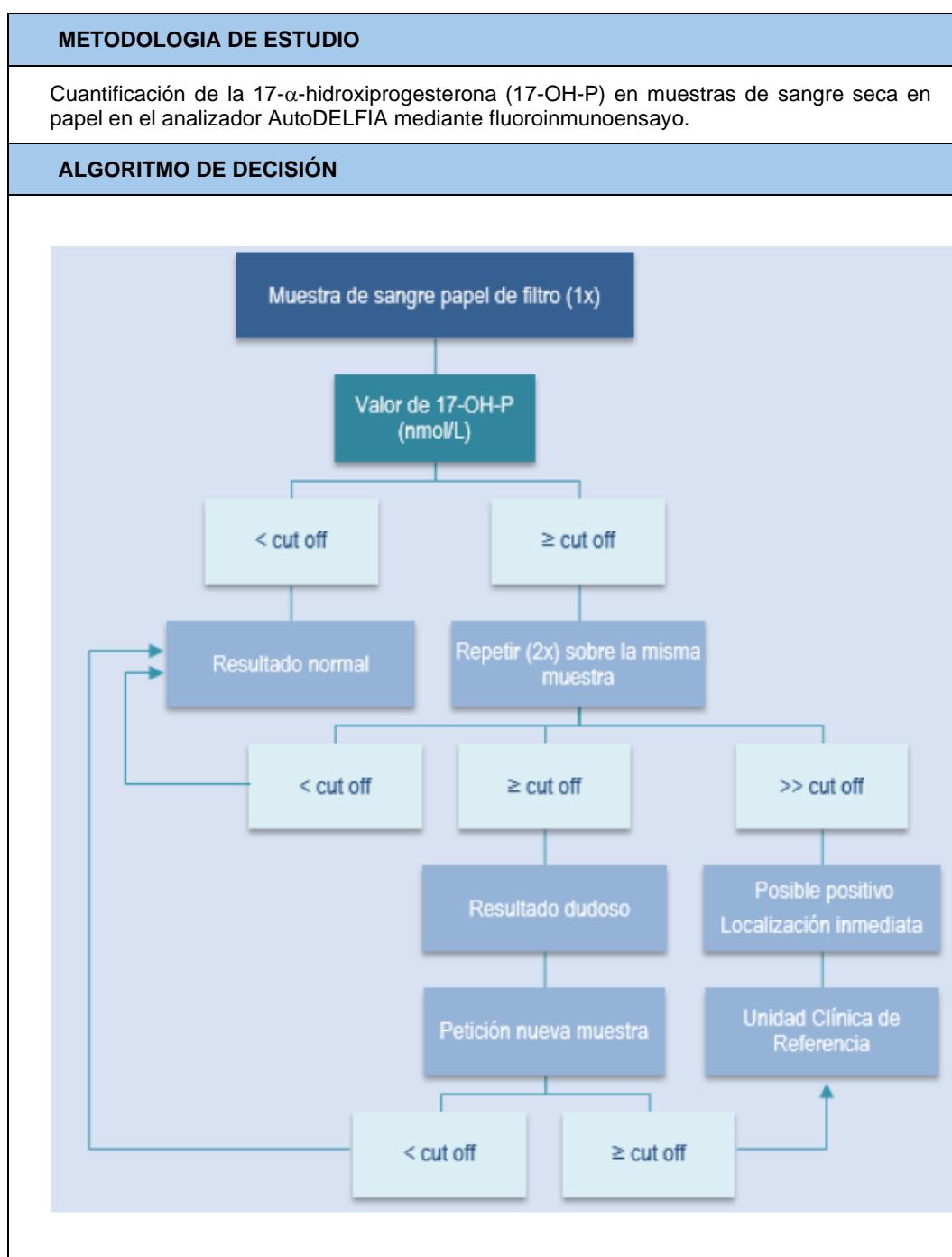
Tradicional	cDNA	Proteína
D1152H	c.3454G>C	p.Asp1152His
R1158X	c.3472C>T	p.Arg1158X
R1162X	c.3484C>T	p.Arg1162X
3659delC	c.3528del (c.3528delC)	p.Lys1177SerfsX15
3849+10kbC>T	c.3718-2477C>T	
S1251N	c.3752G>A	p.Ser1251Asn
3905insT	c.3773dup (c.3773dupT)	p.Leu1258PhefsX7
W1282X	c.3846G>A	p.Trp1282X
N1303K	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
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





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

CODIGO:
Edición: 7
Página: 19/48

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).

FRECUENCIA ESPERADA

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



COPIA AUTENTICA DEL DOCUMENTO Localizador: 3P9MOYMBIHVQ3KCTOBPNNO

Fecha Firma: 31/05/2024 11:29:21 31/05/2024 12:47:37 Fecha copia: 31/05/2024 13:42:51

Firmado: MARIA TERESA JIMENEZ LOPEZ, SONIA TAMAMES GÓMEZ

Acceda a la página web: <https://www.ae.jcyl.es/verDocumentos/ver?loun=3P9MOYMBIHVQ3KCTOBPNNO> para visualizar el documento



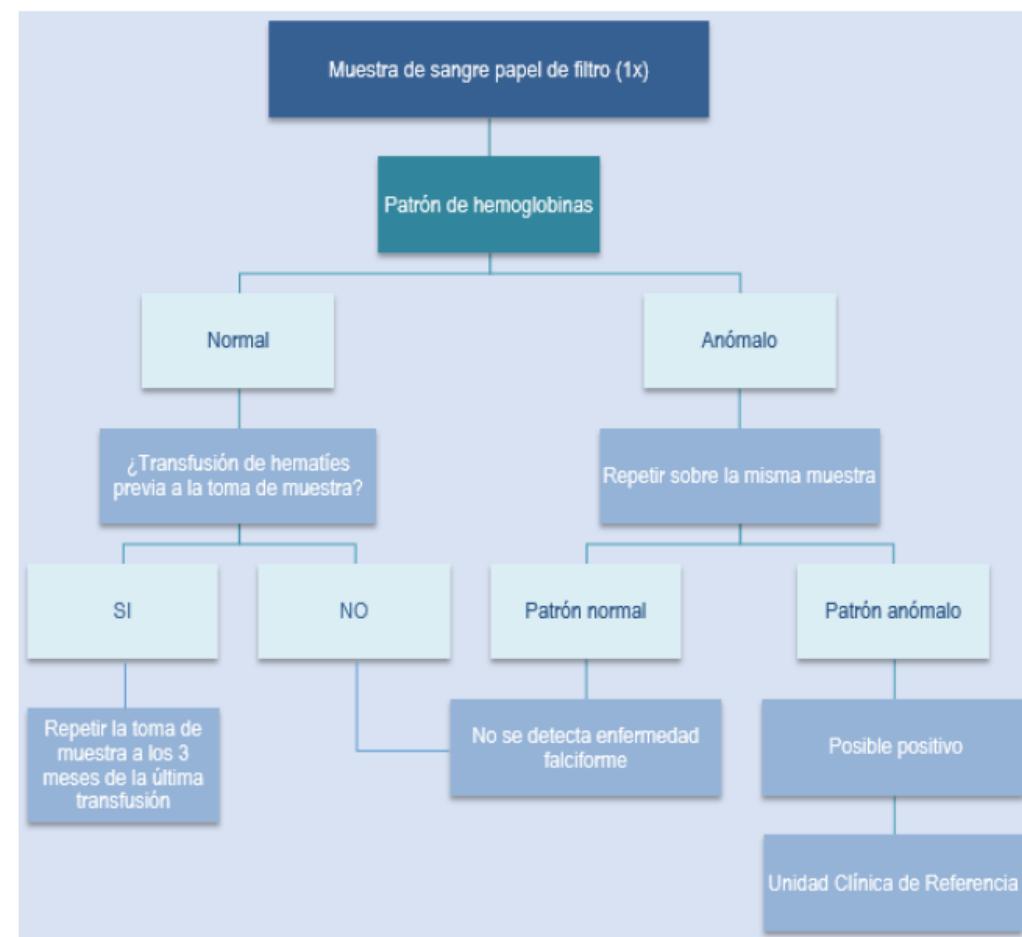
ANEXO VI

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

CODIGO:
Edición: 7
Página: 21/48

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

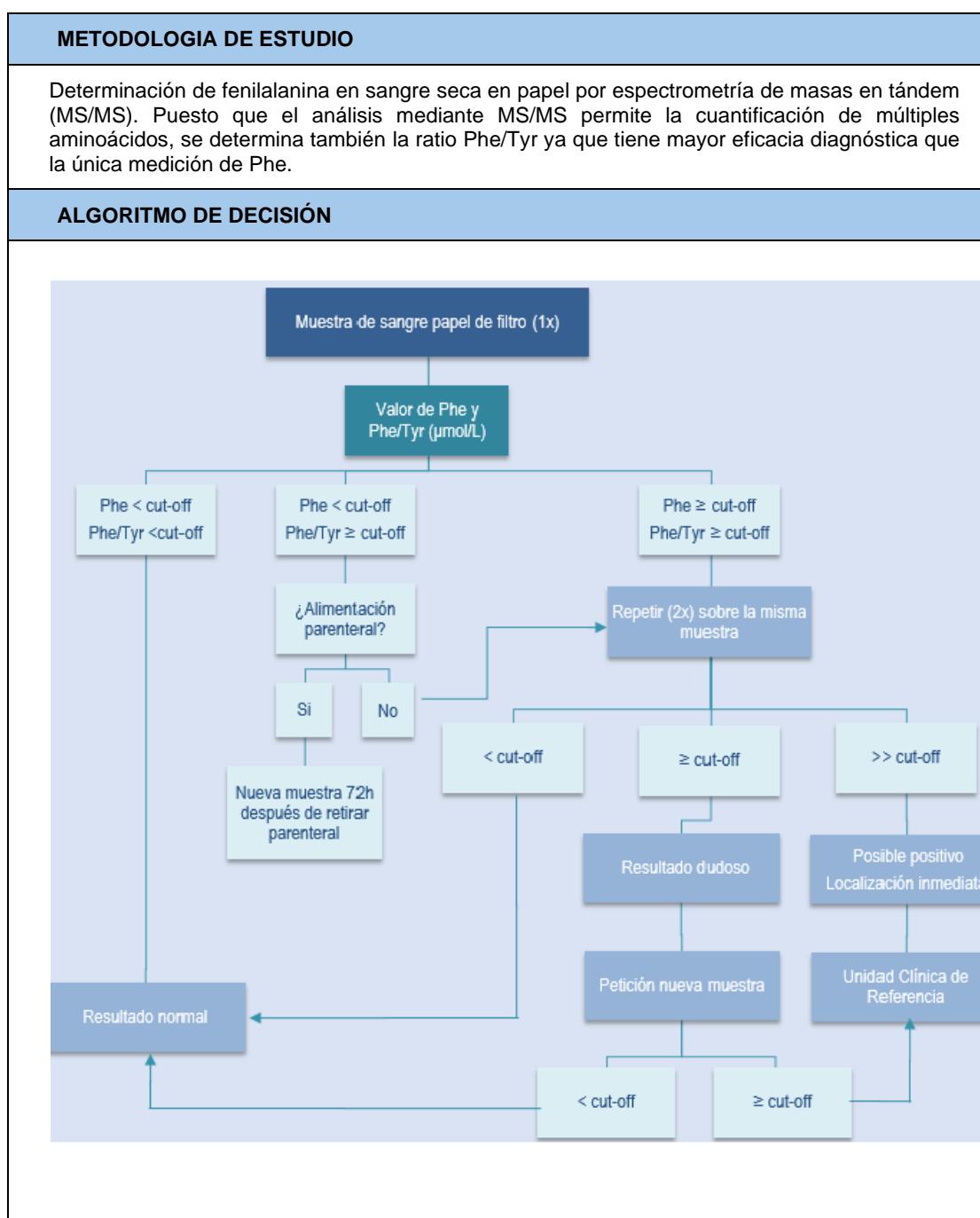
La frecuencia esperada de esta patología (FS+FSC+FC+FSa+FCa) en Europa es muy variable entre países y se estima en 1-5:10.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)





ANEXO VII

FENILCETONURIA





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:

- Para evitar los falsos negativos en la detección precoz de esta patología es necesario que el paciente reciba 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

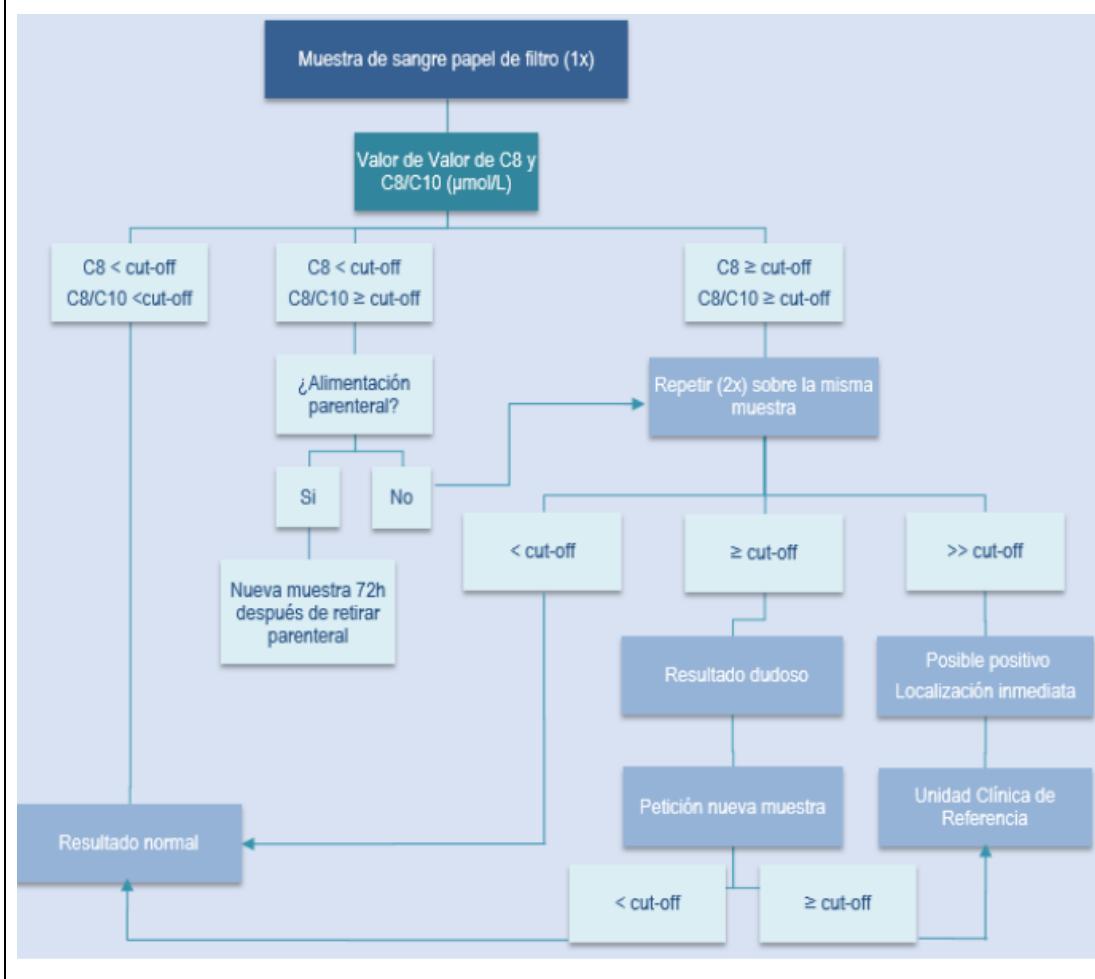
DEFICIENCIA DE ACIL-COENZIMA A-DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA (MCADD)

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 MCAD se valorarán las concentraciones de octanoilcarnitina (C8), decanoilcarnitina (C10), hexanoilcarnitina (C6), decenoilcarnitina (C10:1), y las ratios C8/C10 y C8/C6.

ALGORITMO DE DECISIÓN





FICHA DE PROCESO

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN

CODIGO:
Edición: 7
Página: 25/48

Una concentración de las acilcarnitinas incluidas en el perfil de estudio muy superior al punto de corte, sugiere MCAD. 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 MCAD, pues en este último este ratio permanece elevado.
- 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)



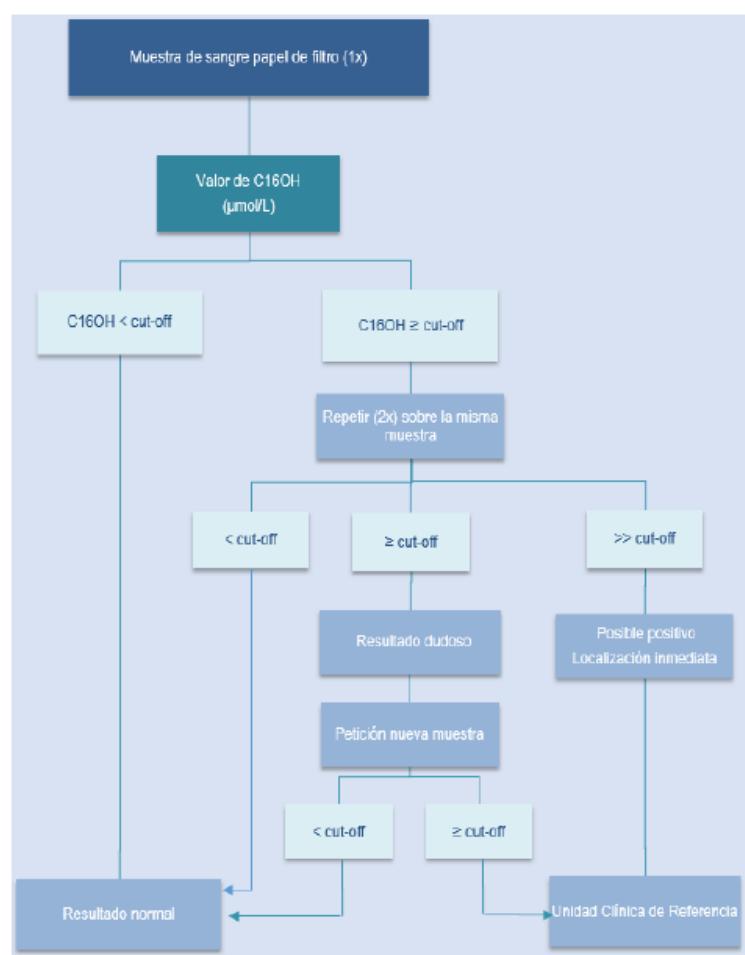
ANEXO IX

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 LCHAD 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





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 LCHAD. 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.

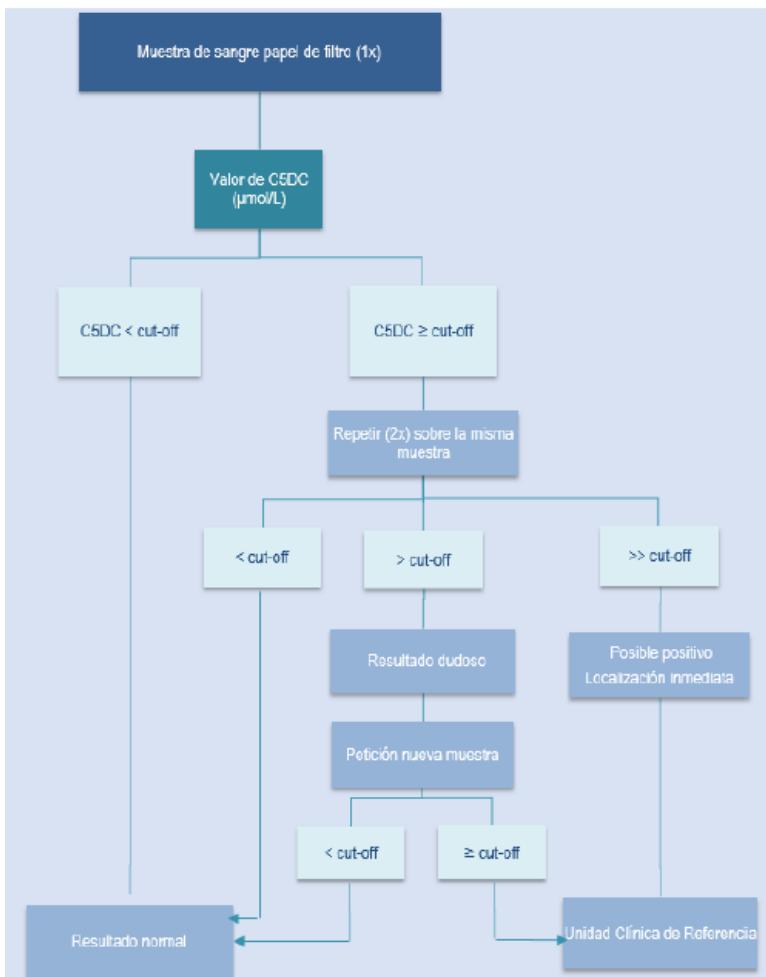
FRECUENCIA ESPERADA

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

METODOLOGIA DE ESTUDIO
<p>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.</p>
ALGORITMO DE DECISIÓN
 <pre> graph TD A[Muestra de sangre papel de filtro (1x)] --> B[Valor de C5DC (μmol/L)] B --> C[C5DC < cut-off] B --> D[C5DC ≥ cut-off] C --> E[Resultado normal] D --> F[Repetir (2x) sobre la misma muestra] F --> G[< cut-off] F --> H[> cut-off] F --> I[>> cut-off] G --> E H --> J[Resultado dudoso] J --> K[Petición nueva muestra] K --> L[< cut-off] K --> M[≥ cut-off] L --> E M --> N[Unidad Clínica de Referencia] I --> O[Possible positivo Localización inmediata] O --> N </pre> <p>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</p>



**FICHA DE PROCESO****DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES
CONGÉNITAS EN CASTILLA Y LEÓN**CODIGO:
Edición: 7
Página: 29/48

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

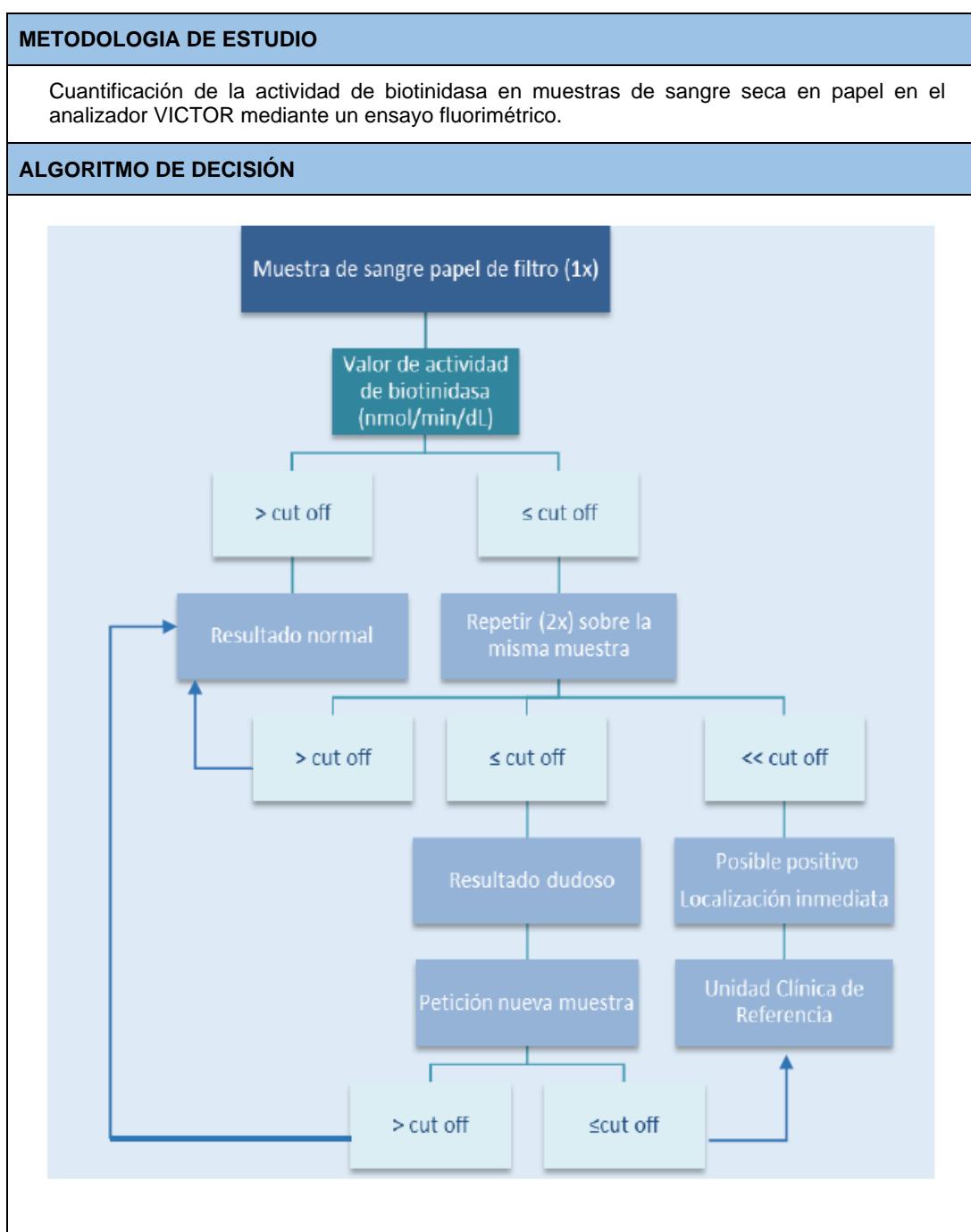
La frecuencia esperada de esta patología se estima en 1:100.000 nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)





ANEXO XI

DÉFICIT DE BIOTINIDASA





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

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)



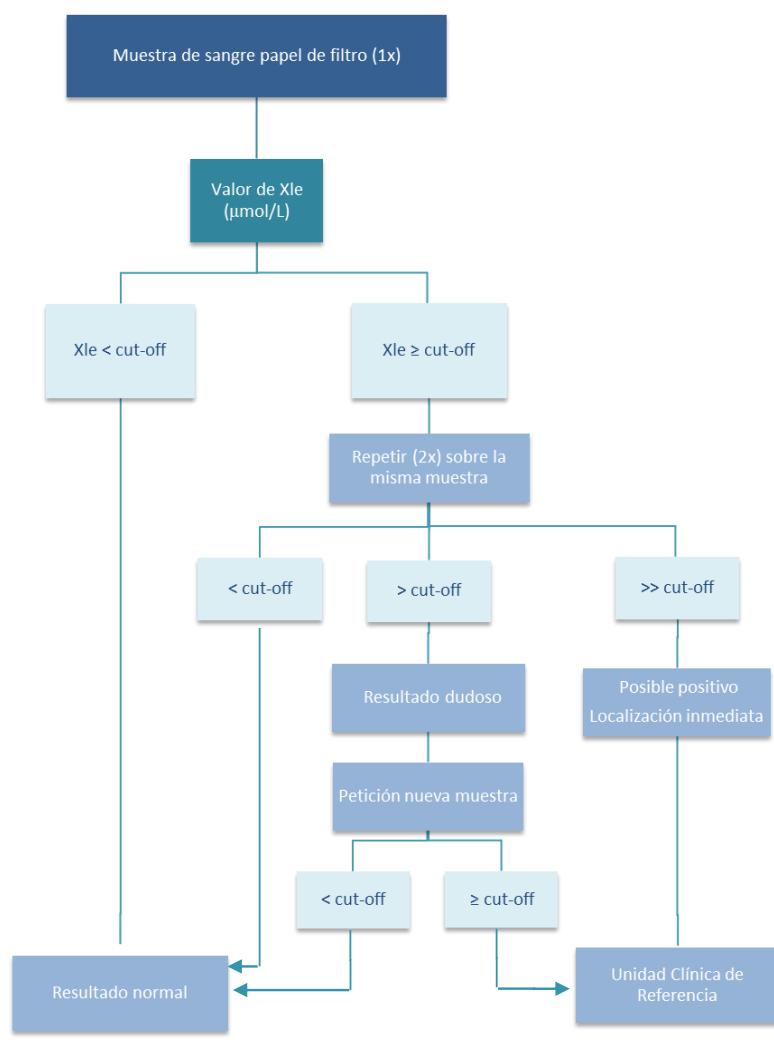
ANEXO XII
ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

METODOLOGIA 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 enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, se valorarán las concentraciones de Xle (suma de leucina + isoleucina + hidroxiprolina), valina (Val) y los cocientes Xle/Phe, Xle/Ala y Val/Phe.

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 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 positivos: en pacientes con nutrición parenteral.

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

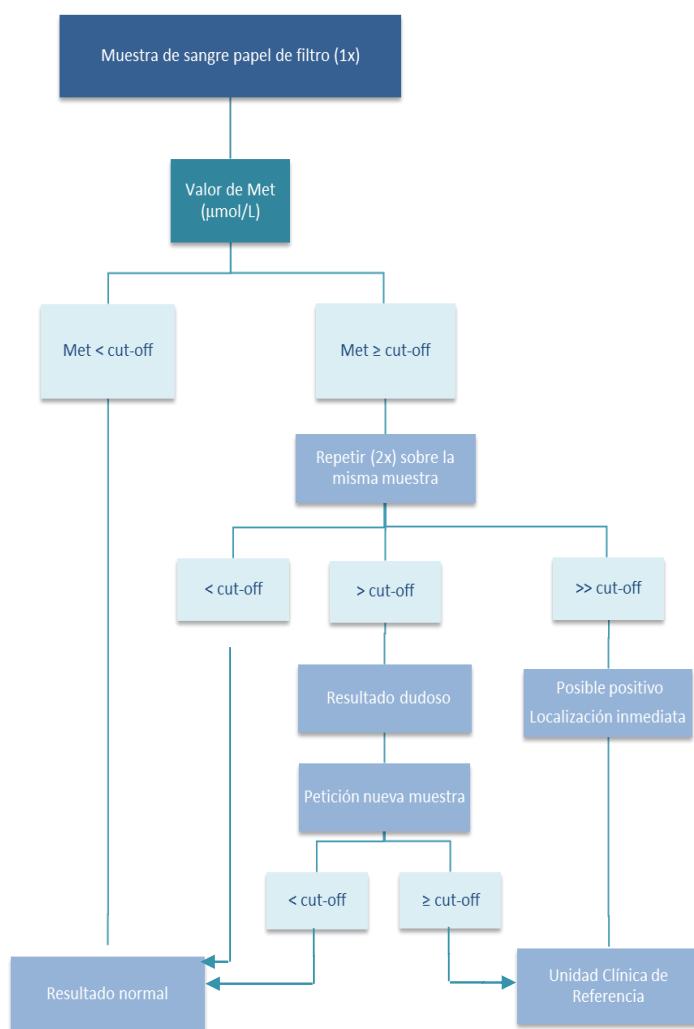
HOMOCISTINURIA

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)



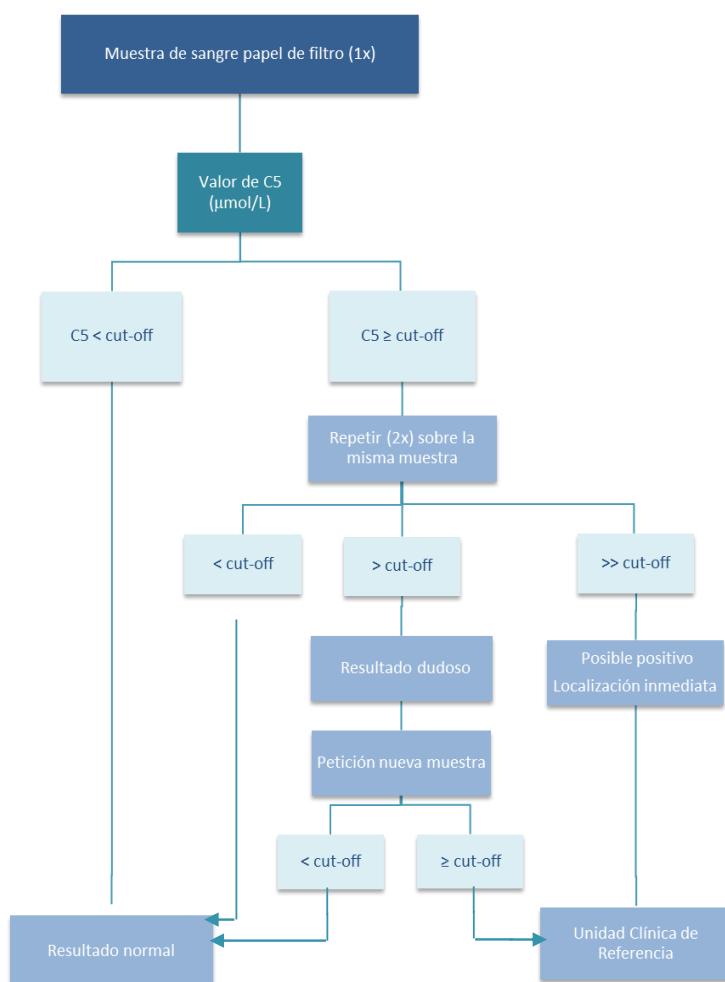
ANEXO XIV
ACIDEMIA ISOVALÉRICA

METODOLOGÍA DE ESTUDIO

Determinación de aminoácidos 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 isoávalérica, se valorará la concentración de isoávalerilcarnitina (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.

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

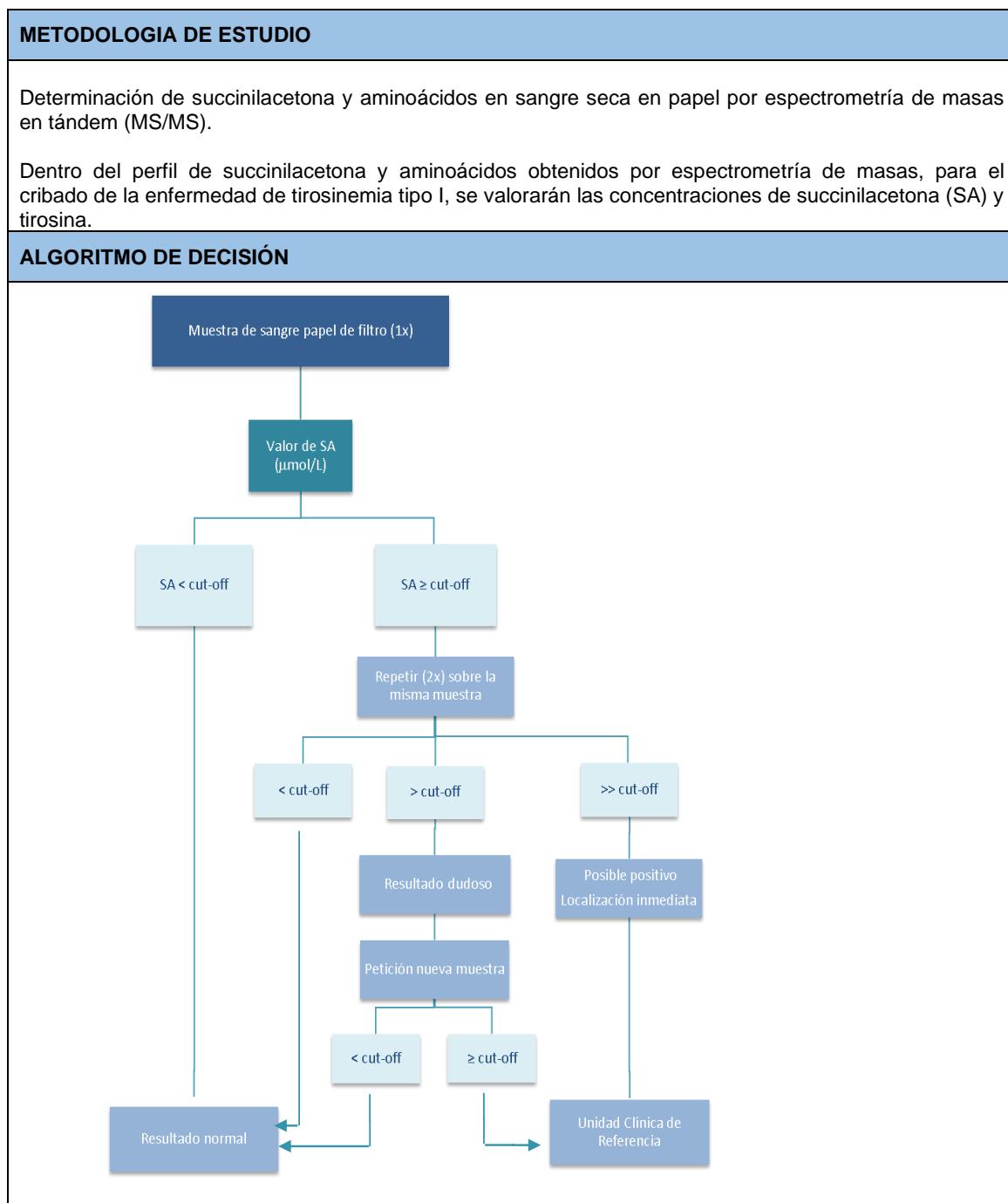
FRECUENCIA ESPERADA

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





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

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)

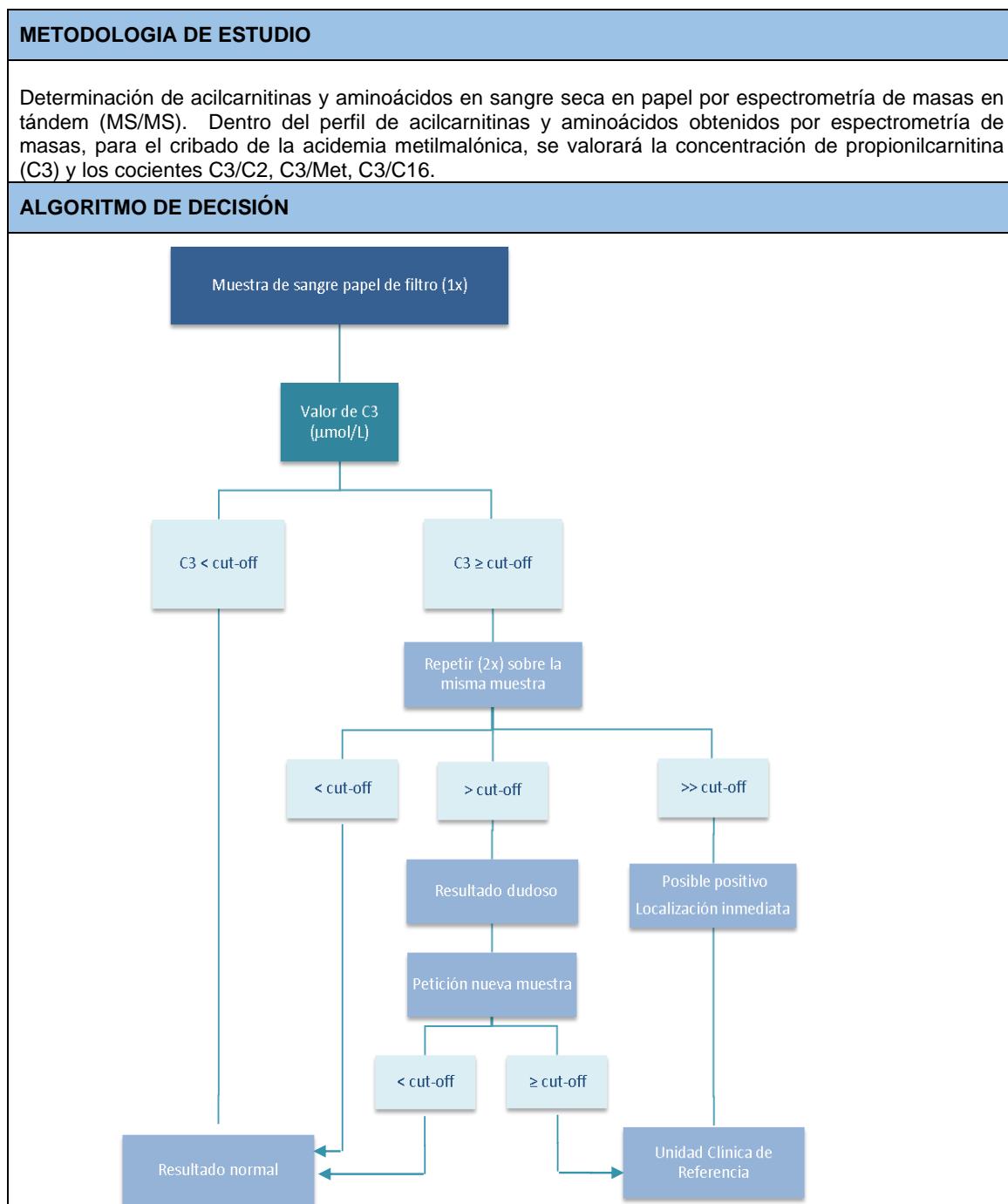
FRECUENCIA ESPERADA

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





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

CODIGO:
Edición: 7
Página: 41/48

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)



COPIA AUTENTICA DEL DOCUMENTO Localizador: 3P9MOYMBIHVQ3KCTOBPNNO

Fecha Firma: 31/05/2024 11:29:21 31/05/2024 12:47:37 Fecha copia: 31/05/2024 13:42:51

Firmado: MARIA TERESA JIMENEZ LOPEZ, SONIA TAMAMES GÓMEZ

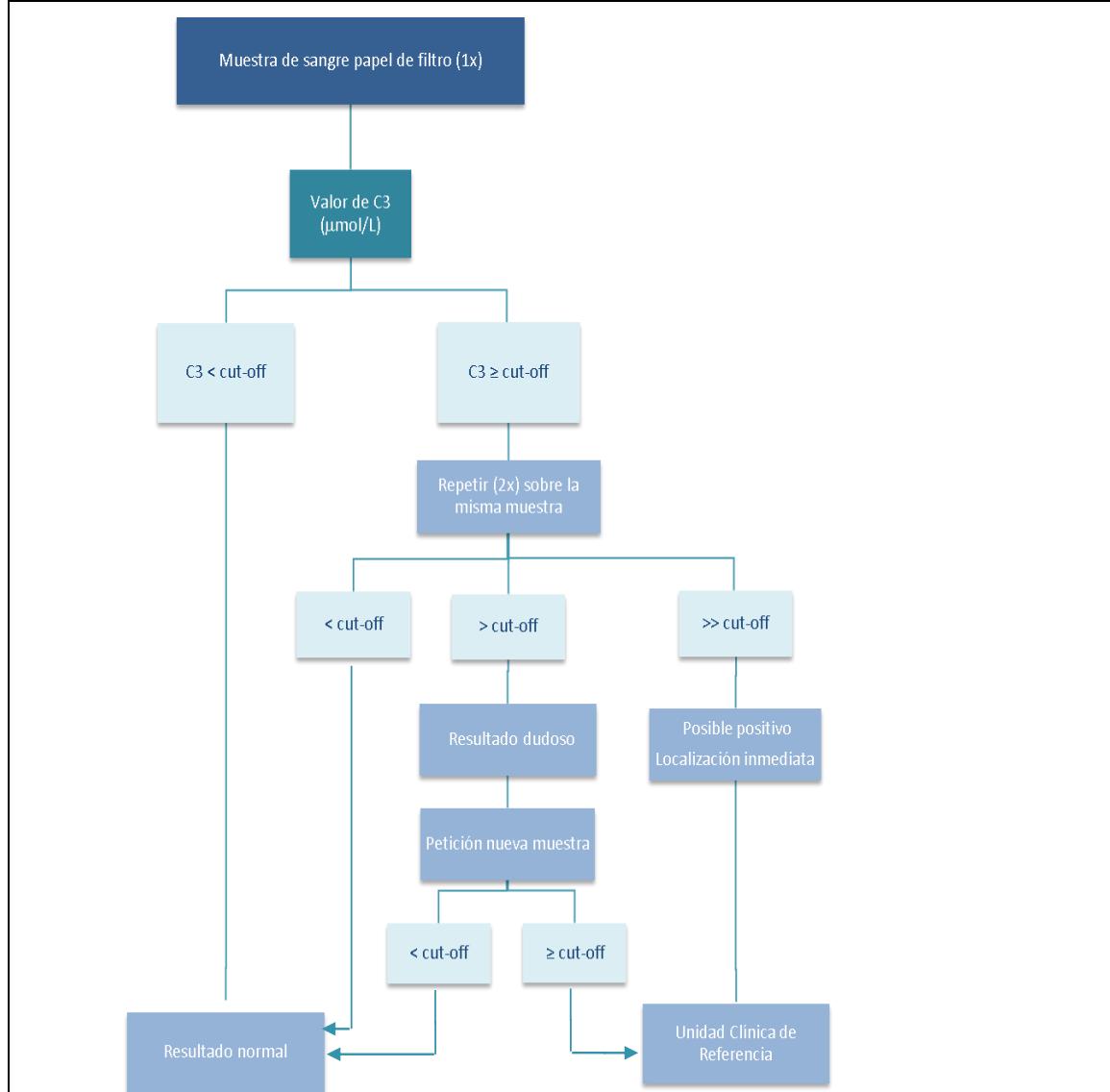
Acceda a la página web: <https://www.ae.jcyl.es/verDocumentos/ver?loun=3P9MOYMBIHVQ3KCTOBPNNO> para visualizar el documento

ANEXO XVII
ACIDEMIA PROPIÓNICA

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

CODIGO:
Edición: 7
Página: 43/48

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 1:100.000nacimientos. Fuente: ORPHANET (www.orpha.net)



ANEXO XVIII

**PUNTOS DE CORTE CRIBADO NEONATAL
(ACTUALIZADOS A 01/06/2024)**

TSH (μ U/mL)	
cut off	7,3

IRT (ng/mL)	
cut off 1	56,1
cut off 2	73,8
cut off 3	36,4

17OHP (nmol/L)	
Semanas de gestación	cut off
< 30-33	85,7
33-34	56,0
34-35	46,0
35-36	35,8
36-37	28,4
37-38	19,0
38-39	14,7
39-40	12,3
40 - > 40	11,5

ACTIVIDAD DE BIOTINIDASA (nmol/min/dL)	
cut off	98,2

PKU (μ mol/L)	
Phe	80,73
Phe/Tyr	1,37

GA-I (μ mol/L)	
C5DC	0,26
C5DC/C16	0,10
C5DC/C8	7,00





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

MCAD ($\mu\text{mol/L}$)	
C8	0,12
C8/C10	1,18
C6	0,14
C10	0,21
C10:1	0,13

LCHAD ($\mu\text{mol/L}$)	
C16OH	0,06
C16:1OH	0,08
C18OH	0,03
C18:1OH	0,07
C16OH/C16	0,02
C16	6,54

MSUD ($\mu\text{mol/L}$)	
Xle	205,11
Val	234,80
Xle/Phe	4,08
Xle/Ala	1,01
Val/Phe	4,50

HCY ($\mu\text{mol/L}$)	
Met	26,71
Met/Phe	0,60
Met/Xle	0,25
Met/Tyr	0,51

IVA ($\mu\text{mol/L}$)	
C5	0,22
C5/C0	0,02
C5/C2	0,01
C5/C3	0,12





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

CODIGO:
Edición: 7
Página: 46/48

TYR-I ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	
Succinilacetona	0,78
Tyr	245,51

MMA ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	
C3	5,39
C3/C2	0,23
C3/Met	0,34
C3/C16	1,84

PA ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	
C3	5,39
C3/C2	0,23
C3/Met	0,34
C3/C16	1,84
C16:1OH	0,08



COPIA AUTENTICA DEL DOCUMENTO Localizador: 3P9MOYMBIHVQ3KCTOBPNNO

Fecha Firma: 31/05/2024 11:29:21 31/05/2024 12:47:37 Fecha copia: 31/05/2024 13:42:51

Firmado: MARIA TERESA JIMENEZ LOPEZ, SONIA TAMAMES GÓMEZ

Acceda a la página web: <https://www.ae.jcyl.es/verDocumentos/ver?loun=3P9MOYMBIHVQ3KCTOBPNNO> para visualizar el documento



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

ANEXO XIX

CENTROS SANITARIOS DESIGNADOS COMO UNIDADES CLÍNICAS DE CONFIRMACIÓN Y UNIDADES CLÍNICAS DE REFERENCIA AVANZADA

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) (2) 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
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) y Acidemia propiónica (PA).			
(2) Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD), Homocistinuria (HCY) y Acidemia isovalérica (IVA)			
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 RIO HORTEGA DE VALLADOLID.			





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

CODIGO:
Edición: 7
Página: 48/48

ANEXO XVII

**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 Muñoz Boyero Veronica Cañadas Garzó 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



COPIA AUTENTICA DEL DOCUMENTO Localizador: 3P9MOYMBIHVQ3KCTOBPNNO

Fecha Firma: 31/05/2024 11:29:21 31/05/2024 12:47:37 Fecha copia: 31/05/2024 13:42:51

Firmado: MARIA TERESA JIMENEZ LOPEZ, SONIA TAMAMES GÓMEZ

Acceda a la página web: <https://www.ae.j cyl.es/verDocumentos/ver?loun=3P9MOYMBIHVQ3KCTOBPNNO> para visualizar el documento