



Programa de

Cribado Neonatal

del Principado de Asturias

**PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE
ENFERMEDADES ENDOCRINO-METABÓLICAS
EN EL PERÍODO NEONATAL, MEDIANTE
LA "PRUEBA DEL TALÓN"**

PARTE I:
PROCESO DE CAPTACIÓN Y RECOGIDA DE MUESTRAS
PROCESO DE CRIBADO
PROCESO DE DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN Y ATENCIÓN
INMEDIATA
INDICADORES DE EVALUACIÓN



GOBIERNO DEL
PRINCIPADO DE ASTURIAS

CONSEJERÍA DE SANIDAD



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

2014

Programa de
Cribado Neonatal
del Principado de Asturias

**PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES
ENDOCRINO-METABÓLICAS EN EL PERÍODO NEONATAL,
MEDIANTE LA “PRUEBA DEL TALÓN”**



PARTE I:

PROCESO DE CAPTACIÓN Y RECOGIDA DE MUESTRAS

PROCESO DE CRIBADO

PROCESO DE DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN Y ATENCIÓN INMEDIATA

INDICADORES DE EVALUACIÓN

Autores:

M^a Belén Prieto García, F.E. del Servicio Bioquímica Clínica, Área de Cribado Neonatal, HUCA.

Juan José Díaz Martín, F.E. del Área de Gestión Clínica de Pediatría, HUCA

Ángeles de Miguel Mallén, F.E. del Área de Gestión Clínica de Pediatría, Unidad de Fibrosis Quística, HUCA

Isolina Riaño Galán, Jefa del Servicio de Pediatría del Hospital San Agustín, Miembro del Comité de Bioética del Principado de Asturias (CABePA)

Carlos Bousoño García, F.E. del Área de Gestión Clínica de Pediatría, Unidad de Metabolismo y Nutrición, Unidad de Fibrosis Quística y Unidad de Gastroenterología del HUCA.

M^a Carmen García González, F.M. del Servicio de Evaluación de la Salud, Calidad y Programas, Dirección General de Salud Pública.

Grupo de trabajo:

Carlos Pérez Méndez, F.E. del Servicio de Pediatría del Hospital de Cabueñes.

Eduardo Martínez Morillo, F.E. del Servicio Bioquímica Clínica, HUCA.

Fernando Santos Rodríguez, Director del Área de Gestión Clínica de Pediatría del HUCA. Catedrático de Pediatría de la Universidad de Oviedo.

Francisco V. Álvarez Menéndez, Director del Área de Gestión Clínica del Laboratorio de Medicina del HUCA. Profesor asociado del departamento de Bioquímica y Biología molecular de la Universidad de Oviedo.

Francisco Rivas Crespo, F.E. del Área de Gestión Clínica de Pediatría, Unidad de Endocrinología del HUCA. Profesor vinculado de la Universidad de Oviedo.

Gil Daniel Coto Cotallo, Jefe del Servicio de Neonatología, Área de Gestión Clínica de Pediatría del HUCA.

Natalia Méndez Menéndez, Jefa de Sección de Programas de Prevención, Servicio de Evaluación de la Salud, Calidad y Programas, Dirección General de Salud Pública.

Santiago Álvarez Labra, T.S. del Servicio de Coordinación Asistencial y Cuidados del SESPA.

Revisores:

M^a Victoria Álvarez Martínez, Responsable del Laboratorio de Genética, Área de Gestión Clínica del Laboratorio de Medicina del HUCA

Inés Hernando Acero, F.E. Responsable de la Unidad de Genética, HUCA

Coordinación:

M^a Carmen García González, F.M. del Servicio de Evaluación de la Salud, Calidad y Programas, Dirección General de Salud Pública.

Edita:

Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad del Principado de Asturias, Septiembre de 2014.

DL: AS 03331 – 2014

ÍNDICE

ÍNDICE	3
PRÓLOGO	4
JUSTIFICACIÓN	5
ENFERMEDADES OBJETO DEL CRIBADO	7
OBJETIVOS	7
POBLACIÓN DIANA	8
MAPA DE PROCESOS	9
I. PROCESO DE CAPTACIÓN Y TOMA DE MUESTRA.	11
Toma de Muestra	13
Instrucciones para la toma de muestra de sangre de talón impregnada en papel	17
Chequeo de la correcta impregnación de la sangre de talón en papel	18
II. PROCESO DE CRIBADO	19
Organización	21
Algoritmo de cribado neonatal de Hipotiroidismo Congénito. Marcador: TSH.	26
Algoritmo de cribado de Fibrosis Quística (TIR/TIR).	27
Algoritmo de cribado de Fenilcetonuria (PKU). Marcadores: Phe y Phe/Tyr.	28
Algoritmo de cribado de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD).	29
Algoritmo de cribado de LCHAD.	30
Algoritmo de cribado de la Acidemia Glutárica tipo I (GA-I).	31
III. PROCESO DE DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN E INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA INMEDIATA	33
Organización	35
Protocolos de Confirmación Diagnóstica e Intervención Inicial, por Enfermedades	37
INDICADORES DE EVALUACIÓN	51
I. Lista de Indicadores	53
a) Datos Generales	53
b) Datos específicos	54
c) Datos relacionados con el diagnóstico y seguimiento de los casos, a obtener para cada uno de los casos detectados (anonimizados).	55
d) Falsos negativos:	55
e) Datos específicos	55
f) Datos específicos	56
II. Definición y Características de los Indicadores:	57
BIBLIOGRAFÍA	71
DOCUMENTOS	75
DOCUMENTO 1: Hoja informativa para las familias	77
DOCUMENTO 2: Tarjeta de toma de muestras	78
DOCUMENTO 3: Modelo de informe sin patología, para los padres	79
DOCUMENTO 4: Modelo de informe de resultados alterados para las unidades clínicas y la Hª Cª	80
DOCUMENTO 5: Documento de Consentimiento/Renuncia informado para el estudio genético de la Fibrosis Quística	81
DOCUMENTO 6: Informe de resultados de la cofirmación diagnóstica e inicio del tratamiento	83
ANEXOS	85
ANEXO I. Informe de la comisión asesora de bioética del Principado de Asturias (CABÉPA).	87
ANEXO II. Descripción de las enfermedades a cribar	88
GLOSARIO DE TÉRMINOS	95
ABREVIATURAS UTILIZADAS	99

PRÓLOGO

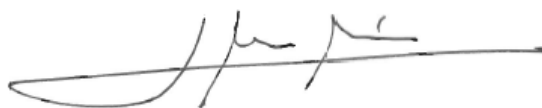
La detección precoz de la enfermedad juega un papel decisivo dentro de las actuaciones de la Consejería de Sanidad del Principado de Asturias y los programas de cribado poblacional son una actividad esencial dentro del contexto de la medicina preventiva.

La prueba de cribado que se ofrece a todos los neonatos de Asturias, permite el diagnóstico de patologías poco frecuentes, pero que si se dejaran a su evolución natural, comprometerían la vida, el desarrollo intelectual o la capacidad funcional de las personas afectadas, con un alto coste social y psicológico para los enfermos, las familias y la sociedad, constituyendo una carga económica muy importante derivada de la dependencia y el consumo de recursos sociales y sanitarios que conllevan. Si bien la incidencia de cada uno de los trastornos es baja, su impacto global es notable desde la perspectiva de Salud Pública. La intervención sanitaria adecuada, en el momento oportuno, reduce la morbilidad, la mortalidad y las discapacidades asociadas a dichas enfermedades, con un coste aceptable.

La Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública establece entre otras cosas que *"la práctica de pruebas diagnósticas a efectos de cribado debe realizarse conforme a los principios de equidad, pertinencia, precaución, evaluación, transparencia, integralidad y seguridad, así como a los criterios científicos que fundamentan el cribado, excluyéndose pruebas diagnósticas indiscriminadas o que carezcan de una justificación expresa de los objetivos de salud"*.

Desde 1982 se realiza en Asturias la detección precoz del Hipotiroidismo Congénito y de Fenilcetonuria. Tras los acuerdos del Consejo Interterritorial del SNS de homogeneizar los programas de Cribado Neonatal en el territorio nacional, con criterios de efectividad, eficiencia y equidad, mediante la Resolución de 1 de octubre de 2014 de la Dirección General de Salud Pública, se aprobó la ampliación de este Programa a nuevas enfermedades. Esta ampliación se realiza en las nuevas instalaciones del Hospital Universitario Central de Asturias, y se irá completando paulatinamente, conforme a lo establecido en la Cartera de Servicios Comunes del SNS. Se ha creado además un Comité asesor del cribado, Decreto 26/2015, de 8 de abril, de la Consejería de Sanidad, con el objeto de garantizar el asesoramiento experto y la participación de los profesionales y usuarios en el desarrollo de este Programa.

El presente documento tiene por objeto establecer las líneas de trabajo a seguir, y aspira a ser una herramienta de cohesión entre los numerosos profesionales que participan en la compleja organización de un programa poblacional, para garantizar la calidad de la atención que prestamos a los ciudadanos y ciudadanas en nuestra Comunidad.



Julio Bruno Bárcena
Director General de Salud Pública

JUSTIFICACIÓN

El cribado poblacional neonatal permite el diagnóstico en enfermedades que, de dejarse a su evolución natural, comprometerían la vida y/o el desarrollo intelectual de las personas afectadas, con un alto coste social y psicológico para los sujetos afectados, las familias y la sociedad, constituyendo una carga económica muy importante por la dependencia y el consumo de recursos sociales y sanitarios que conllevan.

Si bien la incidencia de cada uno de los trastornos es baja, su impacto global es notable desde la perspectiva de Salud Pública. El Programa de Cribado Neonatal es uno de los programas preventivo-asistenciales esenciales de Salud Pública. La intervención sanitaria adecuada, en el momento oportuno, reduce la morbilidad, la mortalidad y las discapacidades asociadas a dichas enfermedades, con un coste muy bajo.

El mantenimiento de este Programa está plenamente justificado, en el marco de actuaciones previsto en la Estrategia en Enfermedades Raras en el Sistema Nacional de Salud, elaborada tras la recomendación del Consejo de la Unión Europea, de 5 de junio de 2009, relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras.

En Asturias contamos con un programa de cribado poblacional de Hipotiroidismo congénito (HC) y Fenilcetonuria (PKU) desde el año 1982, con coberturas superiores al 98 % de los nacimientos. Existe evidencia científica^{1,2,3,4,5} a favor de incluir más enfermedades en el cribado; la detección, con la tecnología adecuada, se puede realizar con una única muestra.

La Cartera Común Básica de Servicios del SNS establece una lista básica de enfermedades a cribar, homogénea para el territorio nacional. La prioridad en cuanto a las enfermedades a incluir en el cribado ampliado en el territorio nacional, ha sido determinada por el grupo de trabajo de Cribado Neonatal de la Comisión de Salud Pública del SNS, basándose en los criterios imprescindibles que debe cumplir una enfermedad para ser objeto de un programa poblacional de cribado⁶, y en los informes de la Red Nacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

La optimización de la edad a la detección es clave para poder efectuar el diagnóstico confirmatorio, e instaurar el tratamiento de los casos detectados lo más rápidamente posible, antes de que se manifiesten los síntomas de la enfermedad o se produzcan daños irreparables.

De acuerdo con los Objetivos y requisitos de calidad⁷ aprobados por el Consejo interterritorial del SNS para el inicio precoz del tratamiento de cada una de las enfermedades cribadas (Tabla 1), el tratamiento debe estar instaurado antes de los 15 días de vida en todas las enfermedades cribadas, excepto en los casos de FQ, en los que es aceptable una demora no superior a 35 días.

Solo será posible cumplir estos objetivos, si somos capaces de implementar una organización de los procesos exquisita, ajustando al máximo los tiempos de demora previstos para cada uno de ellos.

Tabla 1. Intervalo de tiempo optimo para instauración del tratamiento⁷

Enfermedad	Inicio del tratamiento	Edad máxima neonato al informe del test de cribado	
		1ª muestra	2ª muestra
HC	Antes de los 15 – 17 días de vida (Antes de 21 - 24 días de vida si precisa de 2ª muestra)	10 días de vida	20 días de vida
PKU			
MCAD			
LCHAD			
GA-I	Antes de los 35 días en niños con dos mutaciones o test del sudor positivo	10 días de vida	30 días de vida
FQ			

Laboratorio de Cribado:

Ubicación: Laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Área de cribado neonatal.

Implementación del Cribado Ampliado en Asturias:

Fecha: 1 de octubre de 2014

ENFERMEDADES OBJETO DEL CRIBADO

- ☐ Hipotiroidismo congénito (HC),
- ☐ Fenilcetonuria (PKU),
- ☐ Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD),
- ☐ Acidemia glutárica tipo I (GA-I),
- ☐ Déficit de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)
- ☐ Fibrosis quística (FQ)

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

El objetivo general es la prevención de la mortalidad y las discapacidades asociadas a estas enfermedades, mediante un diagnóstico precoz que permita instaurar el tratamiento adecuado, antes del debut clínico de la enfermedad o de la instauración de daños irreparables.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Garantizar la máxima participación en el programa y la equidad en el acceso.
2. Garantizar la toma de muestra en el intervalo de tiempo adecuado.
3. Garantizar la calidad y adecuación de la muestra, para evitar la repetición innecesaria de pruebas y el retraso diagnóstico.
4. Garantizar la correcta identificación y trazabilidad de las muestras.
5. Garantizar la correcta recepción de las muestras en el laboratorio en un plazo de tiempo adecuado, evitando extravíos.
6. Garantizar el tiempo óptimo de respuesta del laboratorio desde la recepción de la muestra.
7. Maximizar la efectividad del programa, optimizando la edad del recién nacido a la detección, según los requisitos de calidad establecidos.
8. Garantizar la comunicación el mismo día de la detección, de los resultados positivos de la prueba de cribado (una vez verificados), a la unidad clínica de seguimiento.
9. Garantizar que los bebés con prueba de cribado positiva son atendidos en la consulta especializada en un plazo no superior a las 24 horas (laborables) desde el momento de la detección.
10. Garantizar que en los bebés con prueba de cribado positiva, se efectúan los estudios necesarios para el diagnóstico de confirmación.
11. Garantizar que se instaure tratamiento y se pauta seguimiento en los casos confirmados, en un plazo de tiempo óptimo.
12. Garantizar la información adecuada a la familia a lo largo del proceso, así como la confidencialidad de los resultados.

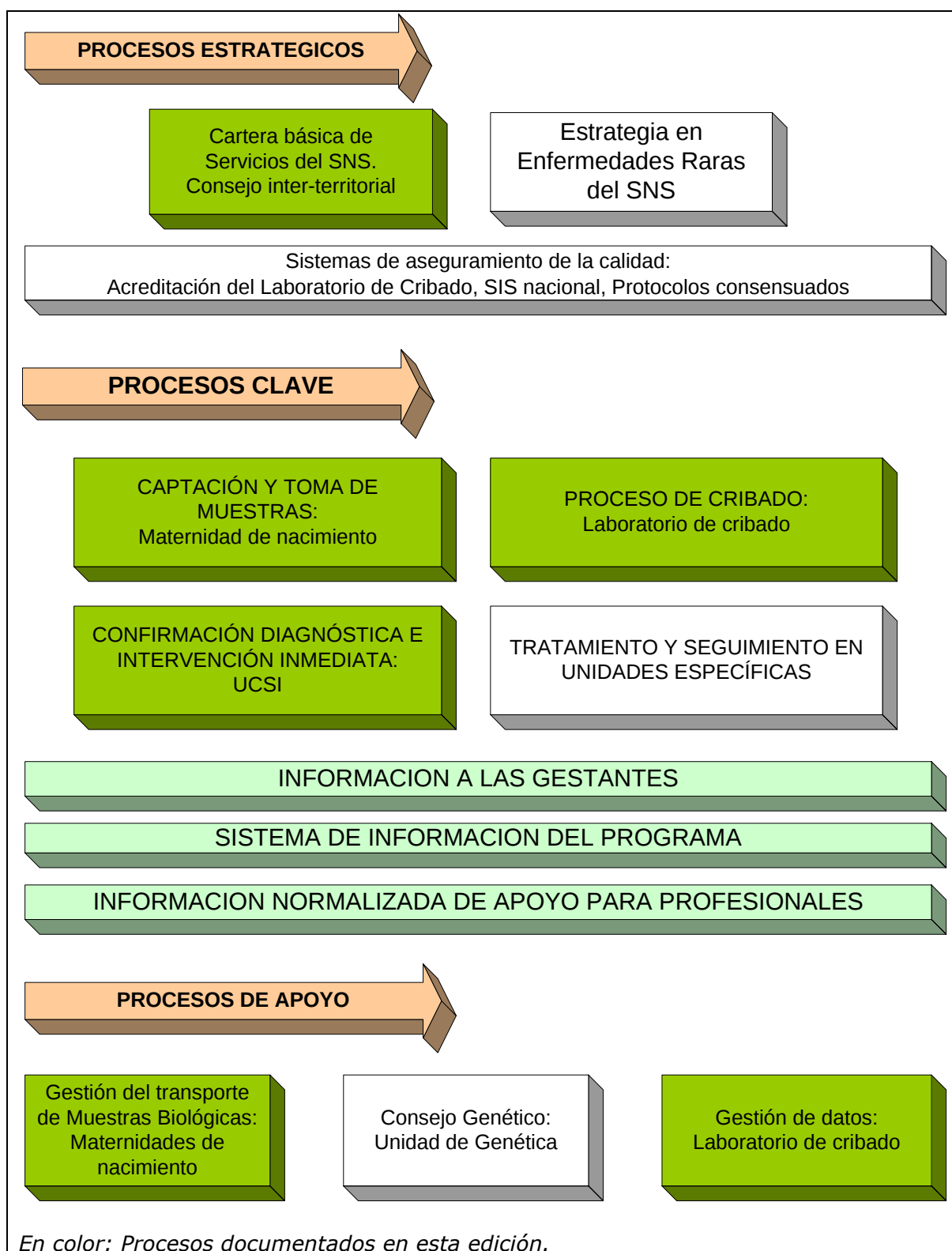
POBLACIÓN DIANA

Recién nacidos/as (RN) de nuestra Comunidad, así como aquellos que habiendo nacido fuera de ella, demanden el servicio.

Categorías (para detección de HC):

- a. Recién nacidos/as con peso > 1500 g, y/o procedentes de una gestación simple de 34 ó más semanas de gestación (SG), sin enfermedad crítica.
- b. Recién nacidos/as de características especiales (RNCE): con peso ≤ 1500 g, y/o procedentes de una gestación de ≤ 33 SG, y/o de una gestación múltiple (homocigotos) y/o enfermos críticos.

MAPA DE PROCESOS





I. PROCESO DE CAPTACIÓN Y TOMA DE MUESTRA.

Toma de Muestra

Se recogerá una única muestra de sangre capilar de talón de cada recién nacido a las 48-72 horas de vida, impregnada en tarjetas de papel Whatman® 903 que se distribuirá para tal efecto.

Esta única muestra se tomará habitualmente en el hospital, antes de que la madre y el neonato sean dados de alta. En caso de parto domiciliario, o niños procedentes de otra Comunidad, se ofrecerá a los padres la posibilidad de acceder a su hospital de área para la toma de muestra.

Teniendo en cuenta las recomendaciones para la efectividad del cribado, **LA TOMA DE ESTA MUESTRA TIENE CARÁCTER URGENTE.**

Las muestras se enviarán al área de cribado neonatal del HUCA, mediante los circuitos de transporte específicos a establecer según el centro de origen. El transporte será diario, de lunes a viernes, y directo.

Procedimiento de Recogida

Es recomendable calentar el pie del niño antes de la extracción, de tres a cinco minutos, para aumentar el flujo sanguíneo en la punción.

Efectuar una incisión en el talón con un dispositivo de incisión específico (para talón), o una lanceta estéril (profundidad inferior a 2 mm).

- No se utilizará aguja de uso intramuscular, intravenoso o subcutáneo para realizar la punción.
- No se utilizará capilar para recoger la sangre.
- Se utilizará un dispositivo automático de incisión, como medida de seguridad.

Al final de este capítulo se detalla el protocolo para la toma de muestra y la correcta impregnación de la sangre en los círculos preimpresos de la tarjeta, así como ejemplos prácticos de tomas de muestra inadecuadas (círculos sobreimpregnados o insuficientemente rellenos de sangre...).

- **NO ES VÁLIDA LA MUESTRA DE SANGRE RECOGIDA ANTES DE 48 h. DE VIDA.**
- **EN CASO DE DEMORA, TOMAR LA MUESTRA EN EL PRIMER CONTACTO POSIBLE DEL RECIÉN NACIDO/A CON EL SISTEMA SANITARIO.**
- **SE DEJARÁ SECAR LA MUESTRA DE SANGRE A TEMPERATURA AMBIENTE, EN POSICIÓN HORIZONTAL, ANTES DE METERLA EN EL SOBRE DE ENVÍO**

Procedimiento de Identificación de la Muestra (Tarjetas: DOCUMENTO 2)

La identificación de la muestra debe incluir todos los datos del formulario que acompaña a la muestra recogida en papel (DOCUMENTO 2). Los datos relativos al bebé son necesarios para la interpretación correcta de los resultados; los de la madre ó tutor legal, así como los del médico responsable, permitirán la comunicación de los resultados.

Cada tarjeta dispone de un código de barras y un Nº de referencia que permite identificar la muestra. A los padres se les entregará un resguardo conteniendo ese Nº de referencia, para evitar errores en la comunicación de los resultados.

Envío de Muestras al Laboratorio de Cribado

Cada hospital se responsabilizará del envío de las muestras al Laboratorio de Cribado. Este envío se realizará diariamente de lunes a viernes, para evitar retrasos en la obtención de resultados, mediante entrega directa en el laboratorio del HUCA.

Una vez seca la muestra, la tarjeta se introducirá en un sobre individual, sin doblar.

Los sobres con las tarjetas del día, se pueden enviar en un sobre normal cerrado. Se acompañarán de una relación de muestras enviadas, en la que figuren:

- Fecha de la toma de muestra
- Nº de referencia de la muestra
- Identificación del profesional que realizó la extracción

A su vez, el laboratorio de Cribado confirmará a cada Hospital que así lo requiera la recepción de muestras.

Solicitud de Nueva Muestra de Sangre

Cuando:

1. En caso de resultados dudosos o por encima de los puntos de corte establecidos. **LA REPETICIÓN DE TOMA DE MUESTRA TIENE CARÁCTER URGENTE EN TODOS LOS CASOS, excepto para verificar el resultado de fibrosis quística** en cuyo caso ha de hacerse a las 3 semanas de vida (21-28 días).
2. En caso de muestra inadecuada, con el mismo **CARÁCTER URGENTE**.
3. **En la 3ª semana de vida (2ª-4ª)**, y/o al alta hospitalaria, aunque el 1^{er} test haya resultado negativo, en los siguientes casos (RNCE):
 - muy bajo peso al nacimiento (≤ 1.500 g)
 - partos múltiples monocigóticos
 - edad gestacional al nacimiento ≤ 33 semanas
 - enfermos críticos

Quién solicita o indica:

- El Laboratorio de Cribado solicitará la repetición, ante resultados dudosos o muestra inadecuada.
- El Servicio de Pediatría correspondiente efectuará la indicación de repetir la muestra en los RNCE (bajo peso, baja edad gestacional, gemelares o enfermos críticos, en cuyo caso el laboratorio no solicitará la muestra). Generalmente se tomará esta segunda muestra, antes del alta hospitalaria.

Circuito de solicitud y citas:

El laboratorio de cribado solicitará una nueva muestra a la maternidad de nacimiento, el mismo día de recepción de una muestra no válida o de obtención de un resultado que requiera ser confirmado.

El/la profesional de enfermería responsable de cada hospital, citará a la familia por teléfono para efectuar una nueva extracción el mismo día que recibe la solicitud del laboratorio. En el caso de RNCE, el Servicio de Pediatría correspondiente establecerá la indicación de recoger la nueva muestra. Si el bebé está ingresado, esta muestra se tomará antes del alta hospitalaria.

Dónde se realiza la extracción:

En cualquiera de los hospitales que ofrecen el Programa. El lugar y horario será facilitado por el centro en el momento de la cita telefónica.

En el caso de niños ingresados, en el propio hospital antes del alta hospitalaria.

Tiempos de Respuesta de la fase Preanalítica

Para 1ª muestra:

De la toma de muestra (Tiempo entre el nacimiento y la toma de 1ª muestra):

- ≥ 48 h. y ≤ 72 h.

Del transporte de muestras (Tiempo entre la toma de 1ª muestra y la recepción en el laboratorio de cribado):

- ≤ 3 días.

Para 2ª muestra:

Del proceso completo de obtención y envío de la 2ª muestra (Tiempo entre la solicitud de 2ª muestra por parte del laboratorio y la recepción de ésta en el mismo):

- ≤ 5 días

Instrucciones para la toma de muestra de sangre de talón impregnada en papel

A1. Preparación

1. Lavar bien las manos
2. Emplear guantes exentos de polvo, que se cambiarán tras cada punción
3. Confirmar la identidad del neonato y asegurarse de que el formulario de datos está completo

A2. Técnica de toma de muestra

1. Calentar la zona de punción (3-5 min)
2. Posicionar la pierna del bebé por debajo de la altura del corazón para incrementar la presión venosa



3. Con los guantes puestos, humedecer el talón con alcohol isopropílico, 70%
4. Dejar secar al aire



5. La punción debe realizarse en la zona sombreada según la figura anterior
6. Emplear una lanceta estéril de la longitud apropiada, realizar una incisión según se muestra en la figura siguiente (profundidad <0.2 mm).

Los dispositivos comerciales permiten incrementar el flujo sanguíneo y estandarizar la punción (1 mm de profundidad y 2.5 mm de longitud)



7. Secar bien la primera gota de sangre con una gasa estéril, ya que esa primera porción contiene fluidos tisulares que pueden diluir la muestra

8. Esperar a que se forme una gota grande de sangre

9. Sin acercar la mano a la zona de punción, presionar el talón y relajar intermitentemente a medida que se formen gotas de sangre



10. Impregnar la tarjeta de filtro con cada gota de sangre, rellenando bien cada círculo impreso con una UNICA gota de sangre. Aplicar la sangre sólo por la cara impresa de la tarjeta. Observar la saturación de cada círculo impreso a medida que la sangre difunde por el papel de filtro.

11. Una vez finalizada la toma de muestra, elevar el pie del bebé y aplicar brevemente presión en la zona de punción mediante una gasa estéril hasta que se detenga el sangrado. No aplicar tiritas adhesivas

12. Desechar todos los dispositivos empleados en la toma de muestra en contenedores adecuados

13. Dejar que la muestra de sangre impregnada en el papel se seque completamente al aire, en posición horizontal y apoyada en una superficie no absorbente durante un mínimo de 3 h a temperatura ambiente y protegida de la luz directa. No calentar ni

apilar las tarjetas. Un sistema como el que se observa en la siguiente figura resulta especialmente adecuado para la etapa de secado.



A3. Posibles Errores

1. Un insuficiente secado del alcohol residual puede diluir la muestra y afectar adversamente a los resultados
2. Puncionar el talón en la curvatura posterior provocará flujo de sangre fuera de la zona deseada, dificultando la impregnación correcta del área
3. Apretar estrujando la zona de punción para que fluya más sangre puede provocar hemólisis y mezcla de fluidos tisulares con la muestra
4. No se deben mezclar sucesivas gotas sobre un mismo círculo. Si el flujo sanguíneo se reduce y no permite rellenar el mismo, se debe repetir la punción desde el principio (A2.1-A2.10)
5. Evitar el contacto con los círculos de las tarjetas de cualquier material (agua, alimentación infantil, polvo de los guantes), tanto antes como después de la toma de muestra
6. **Las tarjetas no deben ser introducidas en el dispositivo de transporte hasta que estén completamente secas.**

Adaptado del documento *Blood collection on filter paper for newborn screening programs*. CLSI LA04-A5. Clinical and Laboratory Standards Institute. 5ª edición

Chequeo de la correcta impregnación de la sangre de talón en papel

Muestra válida



Impregne con suficiente cantidad de sangre para rellenar completamente el círculo preimpreso.
No deposite más de una gota de sangre en cada círculo.
Evite tocar para no arrastrar la muestra de sangre una vez impregnada.

Muestras no válidas

Causas de error posibles



1. Insuficiente cantidad de muestra para el test

- Separar el papel de filtro antes de que la sangre haya rellenado completamente el círculo o de que haya traspasado hasta la cara posterior.
- Aplicar la sangre sobre la tarjeta con ayuda de un capilar.
- Tocar la zona de los círculos antes o después de aplicar la muestra.



2. Muestras solapadas o deterioradas

- Aplicar la sangre con un capilar o dispositivo similar



3. Muestras inadecuadamente secas antes del envío

- Envío de la muestra antes de que haya secado por un mínimo de 3 horas



4. Muestra sobresaturada

- Aplicar exceso de sangre en el círculo, normalmente con ayuda de algún dispositivo
- Aplicar sangre por ambos lados del filtro



5. Muestra diluida, decolorada o contaminada

- Apretar el talón demasiado cerca de la zona de punción
- Tocar la tarjeta con las manos (enguantadas o no) o sustancias como alcohol, leche de fórmula, antisépticos, agua, lociones, polvo... antes o después de la toma de muestra
- Exponer la mancha de sangre a fuentes de calor directo



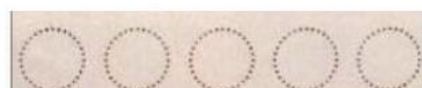
6. Muestra con restos de suero

- No permitir que seque bien el alcohol al aire antes de la toma de muestra
- Permitir el contacto entre la tarjeta y alcohol, loción de manos...
- Apretar excesivamente la zona cercana a la punción
- Secado inadecuado de la muestra
- Aplicar la sangre con ayuda de un capilar



7. Muestra con aspecto coagulado o en capas

- Tocar el mismo círculo de la tarjeta para impregnarlo con varias gotas de sangre
- Rellenar el círculo con sangre por ambos lados de la tarjeta



8. Ausencia de muestra

- Fracaso en la obtención de muestra de sangre



II. PROCESO DE CRIBADO

Organización

Laboratorio de Cribado

Recibe y procesa las muestras de sangre, y comunica los resultados de la prueba de cribado.

Funciones específicas:

1. Realizar las determinaciones analíticas de cribado.
2. Solicitar una nueva muestra a las maternidades de nacimiento, en caso de muestra inadecuada, o ante resultados dudosos o positivos en la primera determinación.
3. Comunicación de los resultados de la prueba de cribado
4. Archivo y conservación de las muestras analizadas, tarjetas de datos, y listados de muestras enviados por las maternidades.
5. Mantenimiento de la base de datos del cribado.
6. Evaluación anual

Actividades:

- Procesamiento de muestras de sangre impregnada en papel para cada marcador del cribado
- Mantenimiento de equipos y programas
- Registro de datos que incluya: datos de las tarjetas de toma de muestra, resultados de los test de cribado, y resultados del diagnóstico de confirmación (comunicados por las Unidades Clínicas).
- Coordinación con los o las profesionales responsables de la recogida de muestras en las maternidades, Unidades Clínicas, y Salud Pública.
- Comunicación de resultados normales de las pruebas de cribado a las familias, por correo ordinario. El laboratorio de cribado **no** comunicará, como norma general, resultados por teléfono.
- Comunicación de los resultados positivos de las pruebas de cribado a la Unidad Clínica de seguimiento inmediato del HUCA (UCSI del HUCA, Centro Médico u Hospital Begoña) . Cuando se obtenga un resultado positivo en uno de los test, no se enviará el resto de los resultados negativos a la familia, sino que se remitirá el informe completo a la UCSI, para ser entregado personalmente a los padres, acompañado de la información necesaria.
- Solicitud de nueva muestra a las maternidades de nacimiento, y comunicación de incidencias a las o los profesionales responsables de cada la maternidad.
- Archivo y conservación de las muestras: Se conservarán al menos un año para los procesos de validación que fueran necesarios. Cuando se diagnostique HC, se conservarán al menos tres años, hasta la reevaluación diagnóstica.
- Explotación de la información de la base de datos del Programa para la evaluación anual.
- Revisión y actualización de los puntos de corte para cada marcador del cribado
- Registro de incidencias

Pruebas Bioquímicas

1 Fluoroinmunoensayo

Para el cribado del HC se determinará TSH por fluoroinmunoensayo en tiempo retardado, en un sistema Delfia (*Dissociation Enhancement Lanthanide Fluoroinmunoassay*) en muestra de sangre de talón en papel (sangre seca). El algoritmo diagnóstico se describe en el ANEXO II.

Este mismo método se emplea también para medir Tripsinógeno Inmunorreactivo (TIR) en muestra de sangre de talón en papel (sangre seca), según el protocolo TIR/TIR para el cribado de la FQ, que se describe en el ANEXO III.

2 Espectrometría de masas en tándem (MS/MS)

La espectrometría de masas en tándem (MS/MS) es un sistema de gran versatilidad, sensibilidad y alta capacidad de análisis que permite la medida simultánea de varios metabolitos. Además, esta tecnología permite la detección de los metabolitos alterados más precozmente que con la tecnología clásica, lo cual hace posible adelantar el momento de la toma de la muestra.

La muestra requiere un tratamiento preanalítico para su posterior análisis por espectrometría de MS/MS, en que se valorarán una serie de perfiles característicos para cada enfermedad. Como se detallará más adelante, los marcadores principales (algoritmos) que se aplicarán en estos cribados son los siguientes:

- PKU: Phe, Phe/Tyr (ANEXO IV)
- MCAD: Acilcarnitinas C6, C8, C6/C10, C8/C10 (ANEXO V)
- LCHAD: Acilcarnitinas C14, C15, C16, C17 y C18, C16-OH, C18:2-OH, C18:1-OH (ANEXO VI)
- GA-I: Glutarilcarnitina (C5DC) (ANEXO VII)

Informe de Resultados

Si el resultado del cribado es normal, el laboratorio de cribado enviará el Informe al domicilio familiar por correo ordinario (DOCUMENTO 3).

Si alguno de los parámetros supera los umbrales de corte establecidos para el Programa en la primera muestra, el laboratorio de cribado comunicará la información por teléfono y correo electrónico al o a la profesional responsable del Hospital que corresponda, para repetir la extracción y verificar los resultados.

En el caso de que la determinación continúe siendo positiva en la muestra de verificación, **el laboratorio de cribado comunicará el resultado urgentemente (el mismo día)** a la Unidad Clínica de Seguimiento Inmediato del SESPA (por teléfono y correo electrónico), quien se encargará de dar cita al niño o niña para valoración y solicitud de estudios complementarios de confirmación, como se describe más adelante. **En el caso de que la muestra proceda de un Centro sanitario privado, la comunicación de resultados se realizará a ese Centro sanitario por las mismas vías.**

Tiempos de respuesta

De la fase analítica para cada enfermedad, Tiempo entre la recepción de la muestra en el laboratorio hasta la emisión del primer resultado: 1-3 días

De la comunicación de resultado positivo (Tiempo entre la emisión del Informe de resultados por el laboratorio y la comunicación a la UCSI del SESPA, o al Centro sanitario privado peticionario): El mismo día de obtención del resultado.

Test de Cribado (Adaptado del documento de consenso AECOM,SEQC,SEIM 20091)

- **Hipotiroidismo congénito (HC)** (Algoritmo de cribado al final del capítulo)

Nombre de la prueba: Determinación de TSH en sangre recogida en papel a partir de las 48 primeras horas de vida.

Método analítico: Fluoroinmunoensayo (DELFI)

Limitaciones del método:

- La estrategia de detección basada solo en la determinación de TSH no permite detectar los hipotiroidismos congénitos de origen secundario (hipofisario) o terciario (hipotalámico). También incrementa el número de falsos positivos en prematuros o por el empleo de desinfectantes yodados, etc.
- Se solicitará repetir la prueba a las dos semanas de vida (2-4), en gemelos mono cigotos, debido a la posibilidad de una transfusión feto-fetal, recién nacidos críticos, de bajo peso (≤ 1500 g) y nacidos antes de la semana 34 de gestación.

Punto de corte: TSH: ≥ 10 μ U/mL.

- **Fibrosis quística (FQ)** (Algoritmo de cribado al final del capítulo)

Nombre de la prueba: Tripsinógeno Inmunorreactivo (TIR) en sangre impregnada en papel.

Método analítico: Fluoroinmunoensayo (DELFI).

Estrategia de cribado en dos fases: Determinación de TIR a las 48-72 horas en todos los RN. En los positivos en la primera determinación se repetirá la prueba a las 3 semanas de vida (21-28 días).

Limitaciones del método: Buena sensibilidad en doble muestra. Deficiente especificidad.

- Numerosos Falsos Positivos, próximos al 1% de los analizados:
 - Muestra tomada antes de las 72 horas de vida del recién nacido (elevación del tripsinógeno fisiológica y transitoria del neonato).
 - Estrés neonatal, deshidratación, test de Apgar bajo, distrés respiratorio, hipoglucemia, cromosomopatías (trisomía 13 y 18), alteraciones hepáticas, malformaciones.
- Falsos negativos descritos en pacientes con íleo meconial (15-20% de los casos debutan con clínica de íleo meconial y test negativo).

Puntos de corte:

- TIR a las 48-72 horas de vida: 65 ng/mL
- TIR a los 21-28 días de vida: 40 ng/mL.

- **Fenilcetonuria (PKU) e Hiperfenilalaninemia (HFEN)**

(Algoritmo de cribado al final del capítulo)

Nombre de la prueba: Determinación de Phe en sangre impregnada en papel, así como del ratio Phe/Tyr ya que aporta mayor eficacia diagnóstica que la sola medición de Phe.

Método analítico: espectrometría de masas en tándem (MS/MS), HPLC.

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.
- Falsos positivos en pacientes con nutrición parenteral.

Punto de corte:

Phe $\geq$ 2.5 mg/dL ó 150 μ mol/L

Razón Phe/ Tyr $\geq$ 2.5

- **Deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCAD)**

(Trastornos de la β -oxidación de ácidos grasos (β -OAG)) (Algoritmo de cribado al final del capítulo)

Nombre de la prueba: determinación de acilcarnitinas en sangre impregnada en papel

- Elevación de octanoilcarnitina (C8), normalmente acompañada de elevaciones de decanoilcarnitina (C10), hexanoilcarnitina (C6) y decenoilcarnitina (C10:1) así como de la relación C8/C10.
- Las concentraciones plasmáticas de carnitina total suelen estar disminuidas y la fracción de carnitina total esterificada suele aumentar.

Método analítico: espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

Limitación del método:

- Falsos positivos: Ciertos tratamientos farmacológicos como el valproato o las dietas MCT (triglicéridos de cadena media) también cursan con aumento de C8, C6 y C10. El 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.

Punto de corte:

- C8: 0.21 μ M
- C10: 0.27 μ M
- C6: 0.18 μ M
- C10:1: 0.19 μ M
- C8/C10: 2.57

- **Deficiencia de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)** (Trastornos de la β -oxidación de ácidos grasos (β -OAG)) (Algoritmo de cribado al final del capítulo)

Nombre de la prueba: Perfil de acilcarnitinas en la muestra de sangre impregnada en papel.

- Elevación de 3-hidroxi-Palmitoilcarnitina (C16OH); 3-hidroxi-Palmitoleilcarnitina (C16:1OH); 3-hidroxi-Oleilcarnitina (C18:1OH); 3-hidroxi-Estearoilcarnitina (C18OH) y el cociente C16OH/C16

Método analítico: espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

Punto de corte:

- C16OH: 0.14 μ M
- C16:1OH: 0.10 μ M
- C18:1OH: 0.07 μ M
- C18OH: 0.07 μ M
- C16OH/C16: 0.07

- **Aciduria glutárica tipo I (GA-I)** (Algoritmo de cribado al final del capítulo)

Nombre de la prueba: determinación de glutarilcarnitina (C5DC) en sangre impregnada en papel.

Método analítico: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

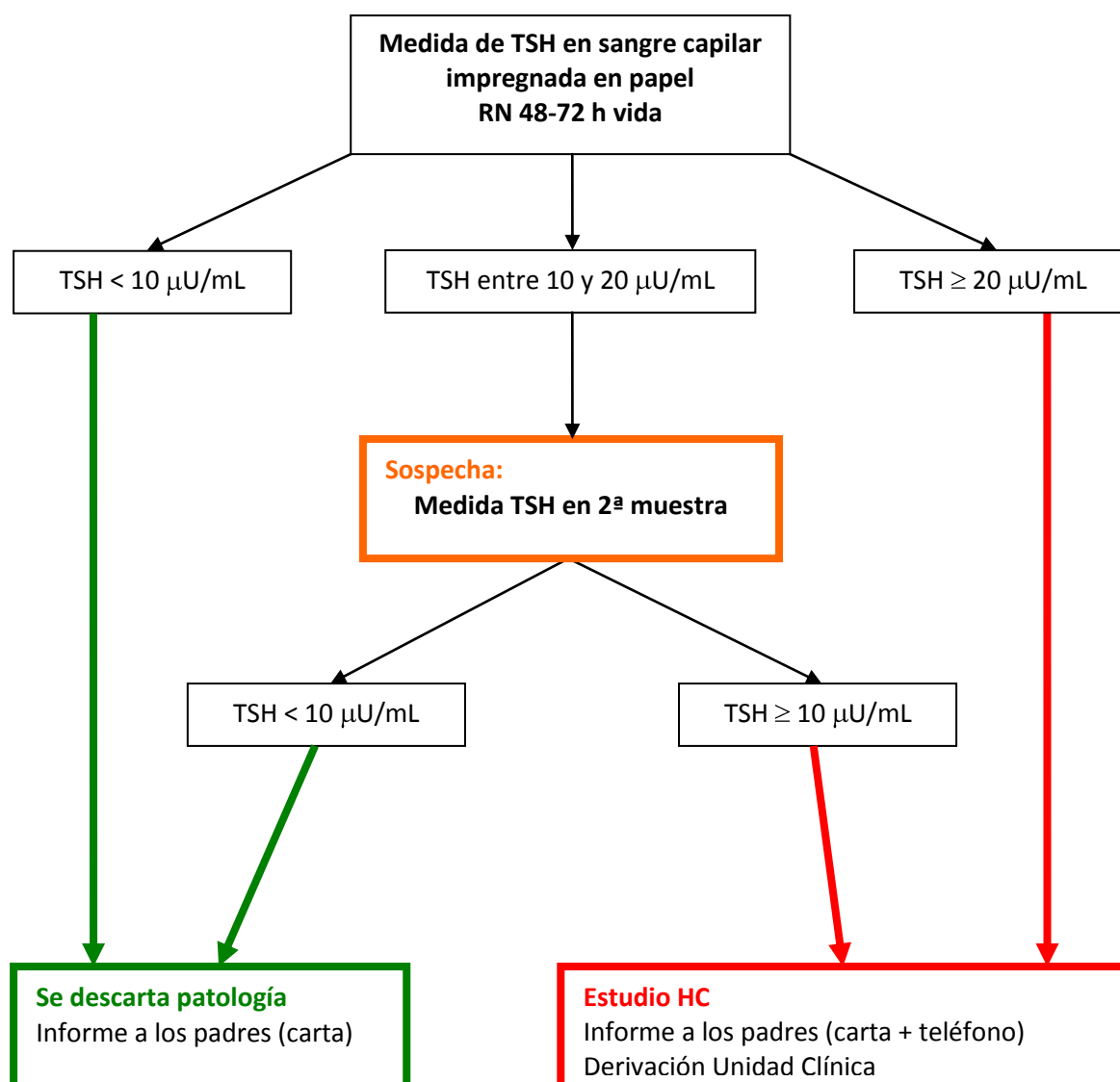
Limitación de la técnica:

- C5DC presenta la misma relación m/z que C10OH (3-OHdecanoilcarnitina), metabolito presente en la deficiencia de hidroxilacilCoA deshidrogenasa de cadena media (MCHAD), por lo que son necesarios los métodos de confirmación diagnóstica para diferenciarlos.
- Falsos negativos:
 - Se han descrito en muestras de recién nacidos mayores de 7 días de vida.
 - Los bajos excretores pueden presentar niveles de C5DC normales.

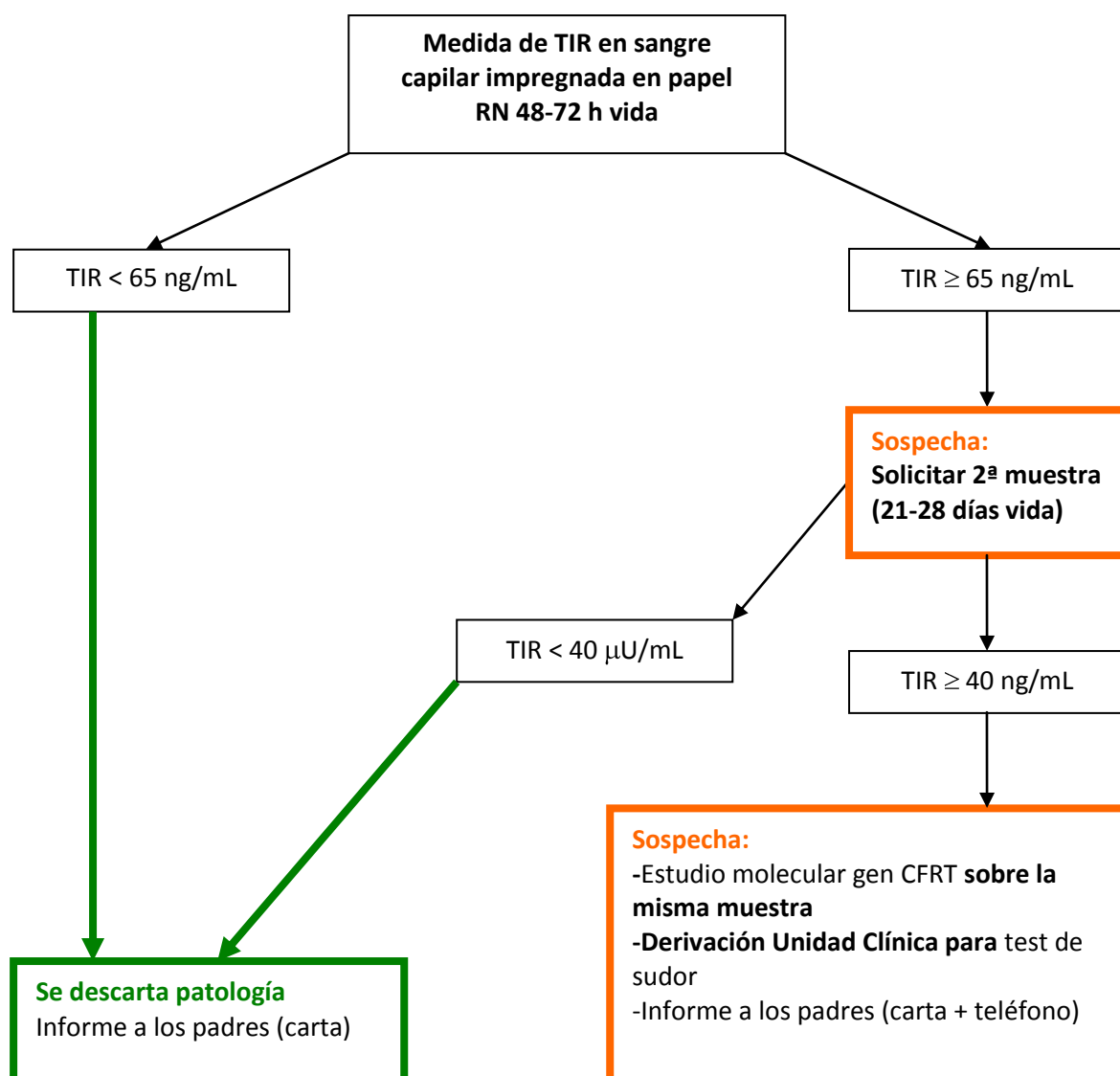
Punto de corte: C5DC: 0.25 μ M

Diagnóstico diferencial: Se han encontrado concentraciones elevadas de C5DC en otras patologías como en la deficiencia de la deshidrogenasa de acilCoA de cadena media (MCAD) y en la aciduria glutárica tipo 2 aunque en este caso la C5DC se acompaña del incremento en la concentración de otras acilcarnitinas.

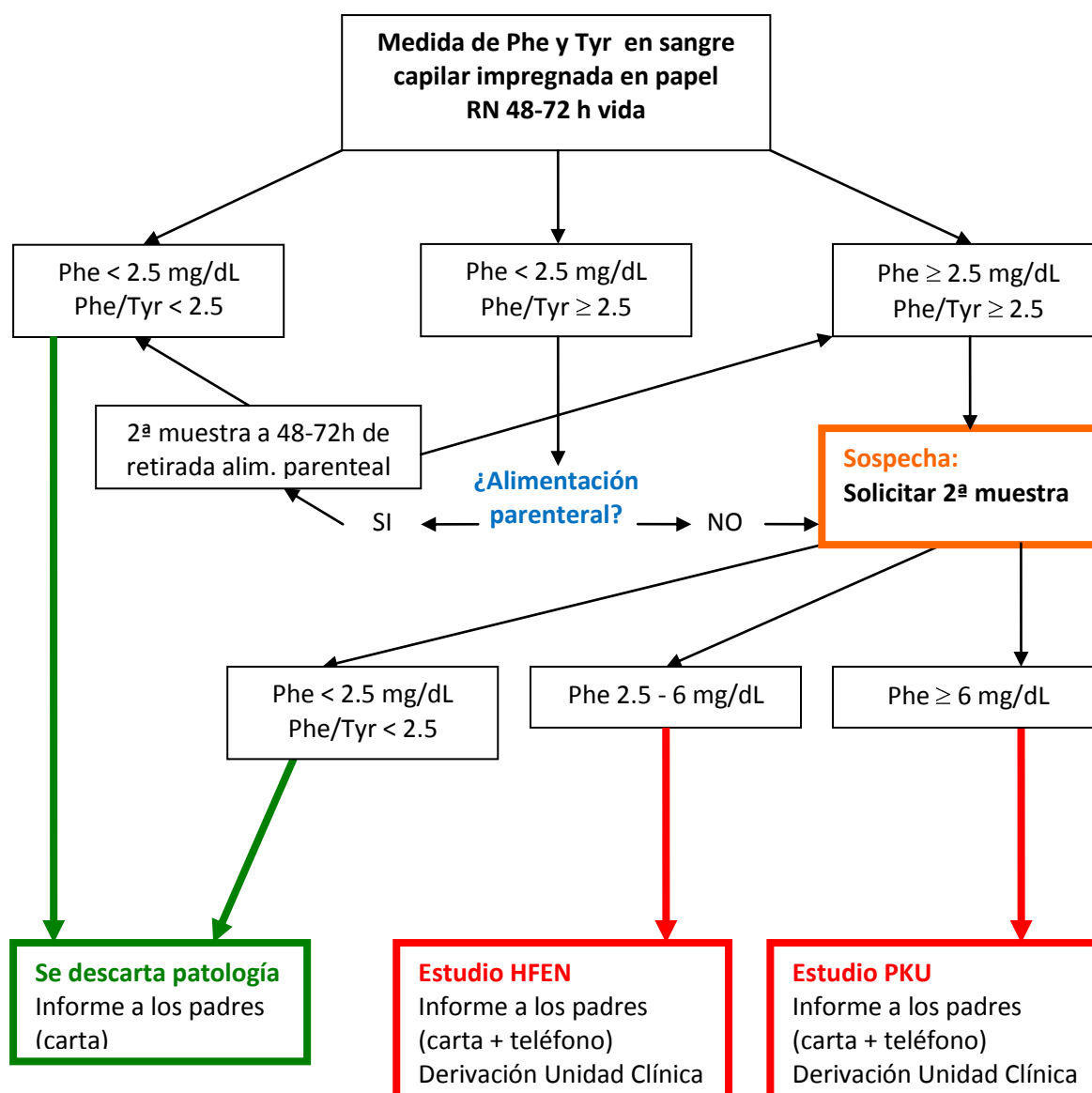
Algoritmo de cribado neonatal de Hipotiroidismo Congénito. Marcador: TSH.



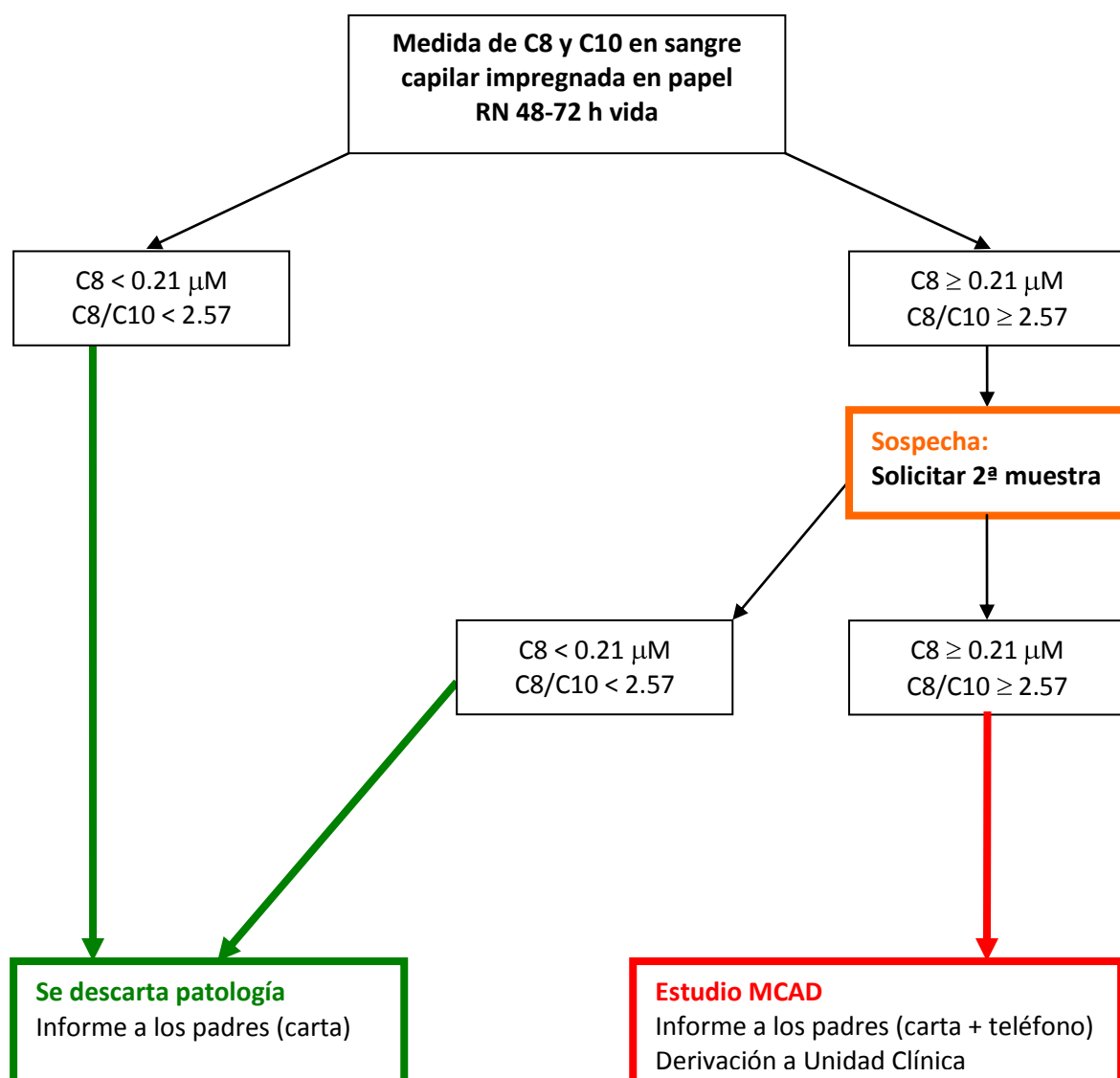
Algoritmo de cribado de Fibrosis Quística (TIR/TIR).



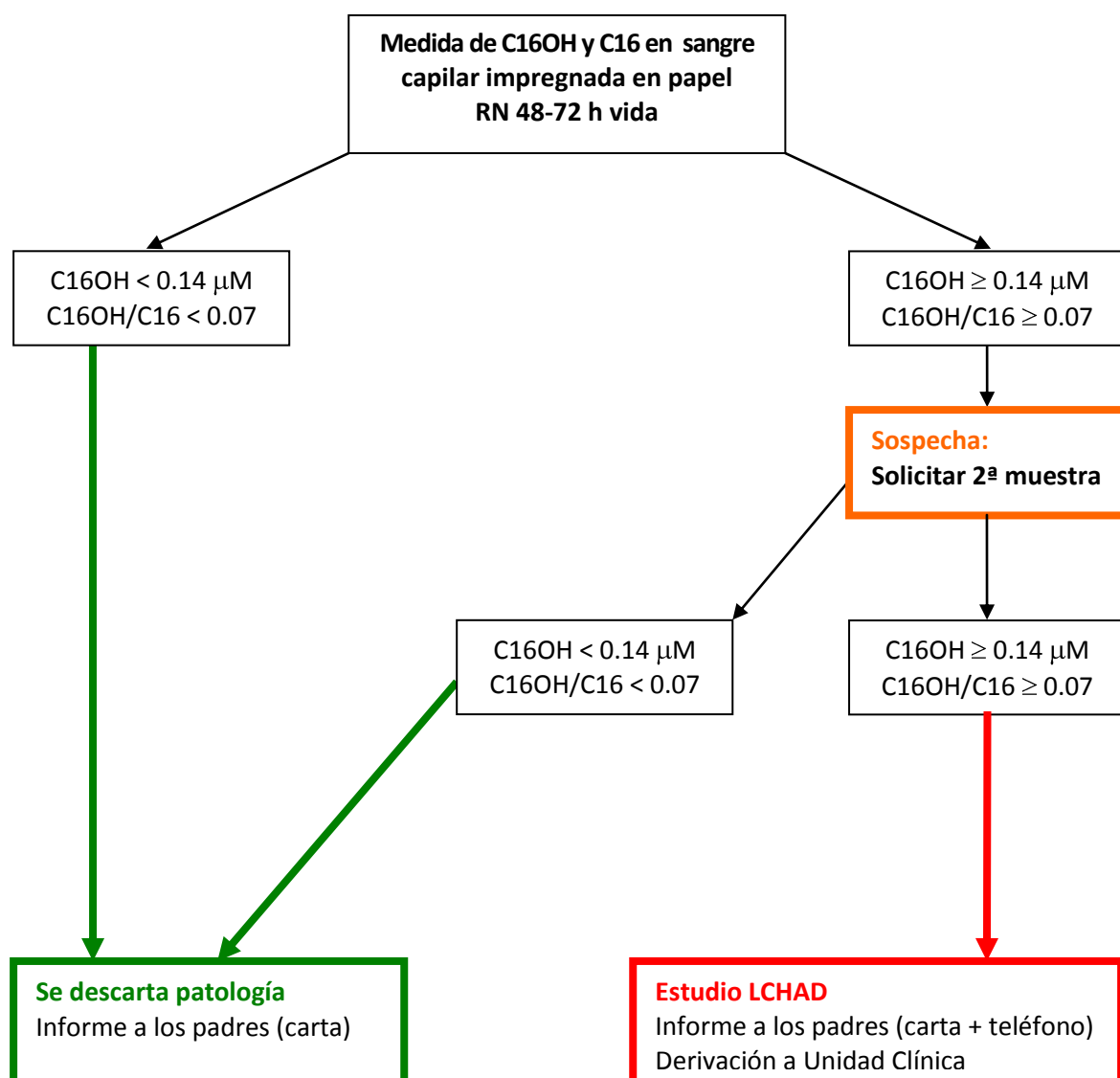
Algoritmo de cribado de Fenilcetonuria (PKU). Marcadores: Phe y Phe/Tyr.



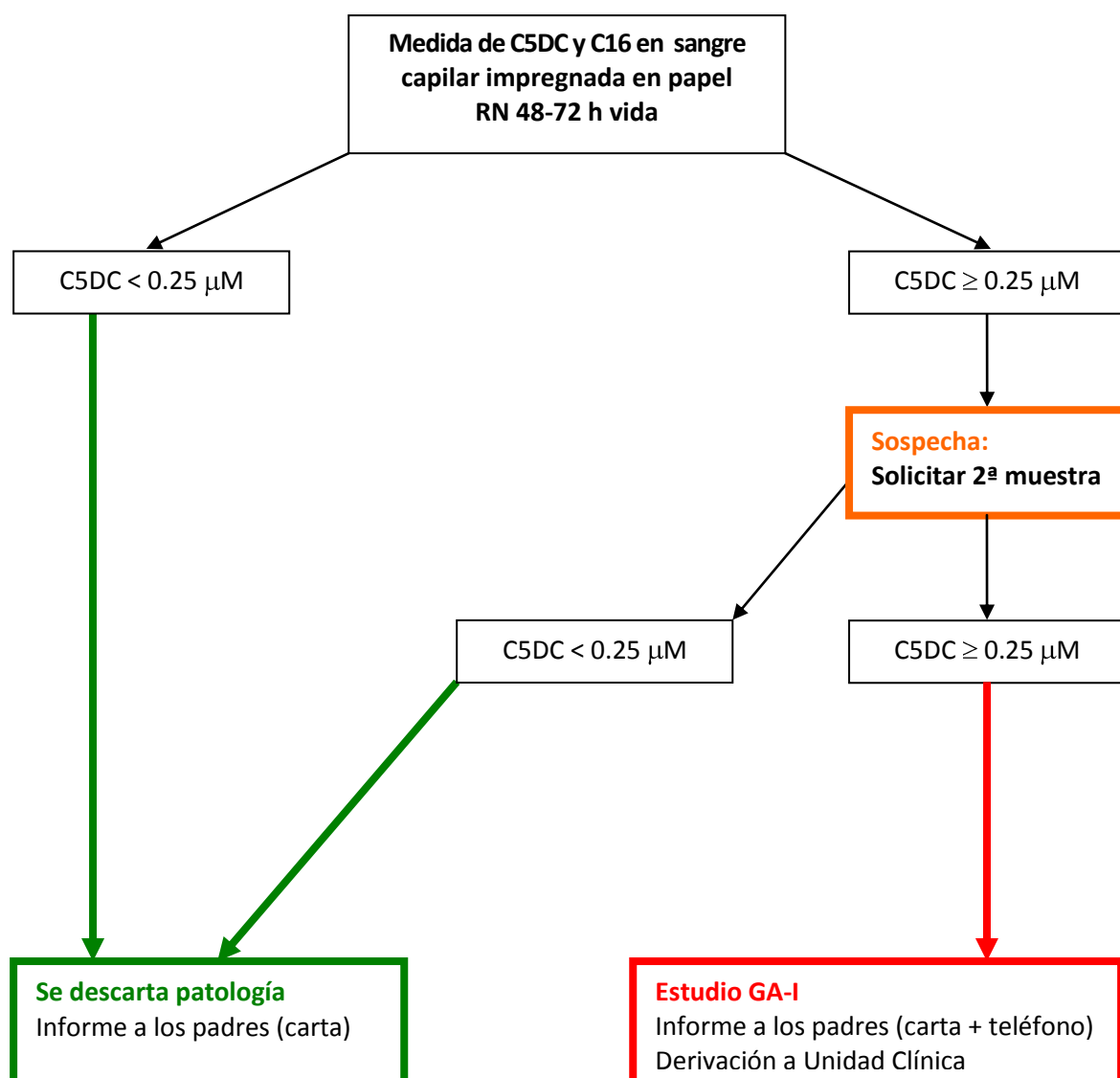
Algoritmo de cribado de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD).



Algoritmo de cribado de la deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD).



Algoritmo de cribado de la Acidemia Glutámica tipo I (GA-I).





III. PROCESO DE DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN E INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA INMEDIATA

Organización

Unidad Clínica de Seguimiento Inmediato (UCSI)

Los casos con test de cribado positivo, según los criterios establecidos en el proceso de cribado de este Programa, se derivarán a la UCSI, ubicada en el Área de Gestión Clínica de Pediatría del HUCA, para efectuar el diagnóstico de confirmación y la intervención inmediata si procede.

- **Funciones**

1. Recepción de la comunicación de test positivos por parte del laboratorio de cribado
2. Cita para consulta a las familias, en el plazo de 24 horas (laborables). Excepción: Ante la sospecha de Hipotiroidismo congénito, se pondrá en contacto con la Unidad de Endocrinología pediátrica del hospital correspondiente al domicilio del caso, siendo ésta quien cite a la familia para consulta, y quien asuma para estos casos el resto de funciones de la UCSI.
3. Respuesta rápida para aproximación diagnóstica y terapéutica, en los casos recibidos: Historia Clínica y pruebas diagnósticas. Solicitud de consentimiento informado para el test genético en la sospecha de fibrosis quística.
4. Información a las familias.
5. Derivación de los casos confirmados o dudosos, tras la actuación inmediata que proceda, a las Unidades Clínicas de seguimiento específicas para cada una de las enfermedades: Unidad de nutrición y enfermedades metabólicas del HUCA, o Unidad de fibrosis quística del HUCA.
6. Alta del niño/a si procede.
7. Derivación a consulta de Genética para asesoramiento genético a la familia, en el caso de portadores sanos.
8. Emisión de Informe por escrito.
9. Comunicación de resultados al centro de gestión de datos del laboratorio de cribado.

- **Recursos humanos**

Se debe contar al menos con tres Especialistas en Pediatría, que garanticen la continuidad del servicio, además de una Enfermera y un Auxiliar administrativo. Como personal de apoyo se contará con enfermeras entrenadas en la realización del test del sudor, garantizando igualmente la continuidad del servicio, así como con un Especialista en Nutrición Humana y Dietética, para iniciar el asesoramiento dietético en los casos que lo requieran.

- **Recursos materiales**

- Consulta equipada con material de exploración clínica y material de oficina
- Teléfono con llamada directa al exterior
- Buscapersonas

- **Actividades**

- Recepción de la comunicación de resultados positivos de los test de cribado desde el laboratorio de cribado, a través de llamada al buscapersonas de la Unidad.
- Cita telefónica al niño o niña, si es posible el mismo día, con el objeto de que sea visto en consulta dentro del plazo de 24 horas (laborales) tras la notificación.
- Información a la familia sobre la enfermedad y los procedimientos a seguir para realizar el diagnóstico de confirmación, explicando que el test de cribado no es diagnóstico. Solicitará el consentimiento informado para test genético, si procede. Si la enfermedad se confirma, ofrecerá información sobre ésta y sobre las posibilidades de intervención.
- Realizar las exploraciones y estudios diagnósticos necesarios, programando si es preciso el tratamiento o intervención urgente; gestionar la continuidad de la asistencia en los plazos recomendables, en la Unidad Clínica correspondiente.

En el Anexo 1 se describen los pasos a seguir para cada una de las enfermedades incluidas en el cribado. Se han tomado como guía las propuestas recogidas en el documento de consenso de la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM), la Sección de Errores innatos del metabolismo de la Asociación Española de Pediatría (AEP_SEIM) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) de Mayo de 2009.

- **Áreas de apoyo a la UCSI para completar los procedimientos diagnósticos y el tratamiento:**

- Unidades de Endocrinología Pediátrica de los Hospitales Universitario Central de Asturias, Cabueñes y San Agustín, quienes asumirán la función de UCSI para los posibles casos de Hipotiroidismo congénito, en su ámbito de referencia:
 - HUCA: Áreas Sanitarias II, IV, VII, y VIII.
 - Hospital de Cabueñes: Áreas Sanitarias V y VI.
 - Hospital San Agustín: Áreas Sanitarias I y III.
- Unidad de Fibrosis Quística del HUCA
- Unidad de Nutrición y Enfermedades Metabólicas del HUCA
- Unidad de Genética del HUCA.

- **Tiempos de respuesta:**

De la llamada a los padres y cita para consulta: (Tiempo entre la recepción de resultados y la llamada a la familia):

- El mismo día de la recepción del resultado.

De la primera consulta para confirmación diagnóstica: (Tiempo entre la recepción de resultados y la cita en consulta):

- ≤ 1 día

Protocolos de Confirmación Diagnóstica e Intervención Inicial, por Enfermedades

Hipotiroidismo Congénito

Método de Diagnóstico de confirmación:

- **TSH y T4 libre (FT4) en suero: Son los test básicos para confirmación diagnóstica.**
 - El rango de normalidad de los valores de TSH y FT4 varía dependiendo de la edad (en días) del niño. En general las decisiones se toman de acuerdo a los valores expuestos en el algoritmo diagnóstico a continuación, en las fechas habituales del diagnóstico neonatal (primeras 2-3 semanas de vida).
 - Cuando la confirmación diagnóstica se realice en un laboratorio distinto al del HUCA, se enviará a éste una alícuota de suero para contar con una doble confirmación de los resultados.
- **Otras pruebas:**
 - Con la misma extracción de sangre: Determinación de Tiroglobulina (Tg) y Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (antiTPO) y bloqueantes de la TSH (antiRTSH)
 - Ecografía tiroidea
 - Gammagrafía tiroidea I123 ó Tc99, tras valorar las determinaciones de TSH y FT4. La gammagrafía debe realizarse antes de iniciar el tratamiento, o bien no más tarde de 3-6 días tras este inicio; si ha pasado más tiempo, se esperará a la reevaluación a los 3 años de vida del niño.
 - Valoración de los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea en la madre, así como la atención perinatal recibida. En caso de TSH con tiroides eutópico, y/o atención perinatal desconocida: yoduria del niño y/o la madre.

Definiciones de Caso:

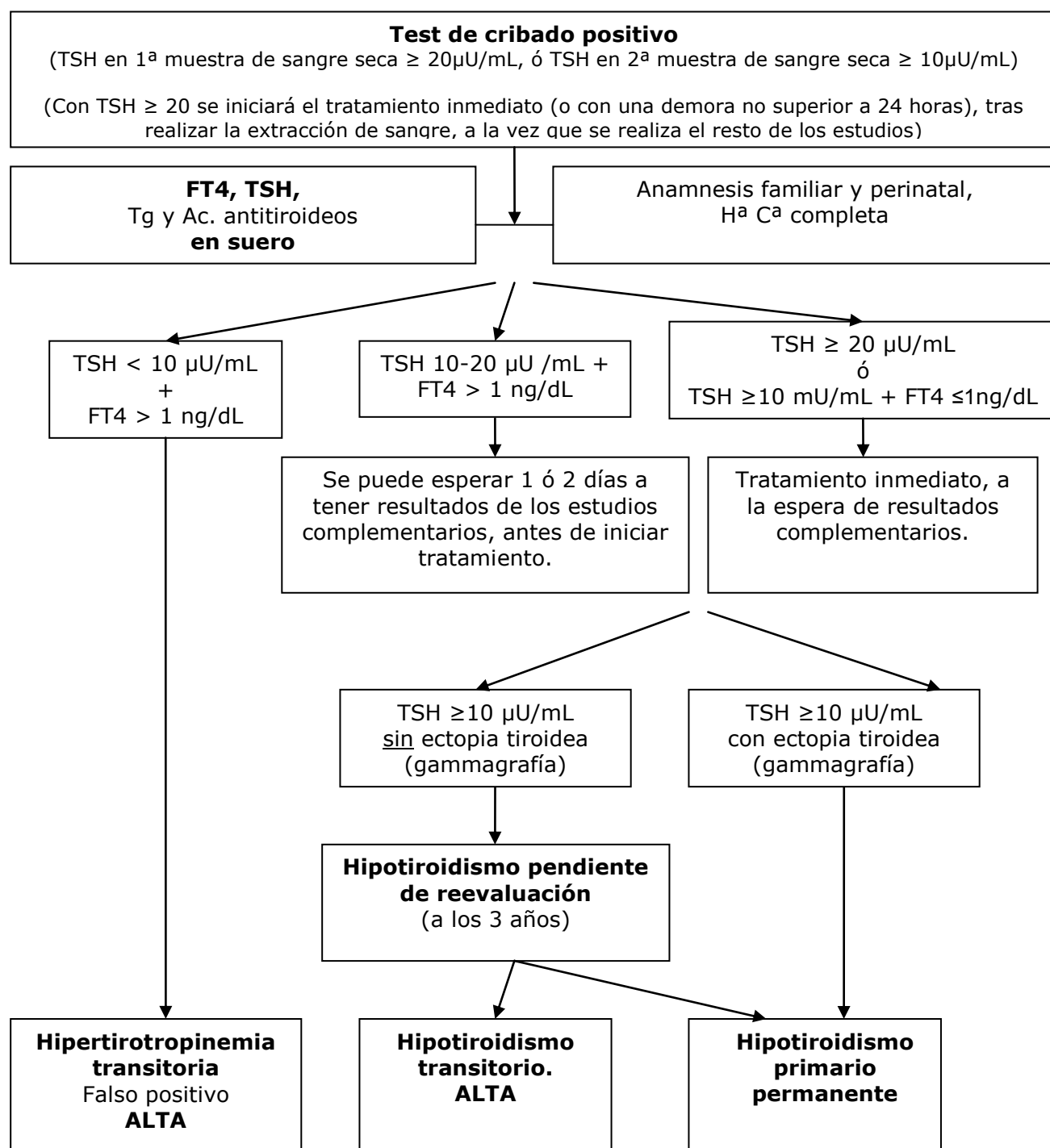
1. **Caso de Hipotiroidismo Congénito Primario Permanente:** TSH ↑ para su edad, con FT4 ↓ ó normal para su edad, confirmado tras la reevaluación diagnóstica a los 3 años. Los casos con ectopia tiroidea demostrada por gammagrafía tiroidea, no necesitan ser reevaluados.
2. **Caso de Hipotiroidismo pendiente de reevaluación:** TSH ↑ para su edad en suero, con FT4 ↓ ó normal para su edad, a quien se prescribe tratamiento, a la espera de la reevaluación diagnóstica a los 3 años.
3. **Caso de Hipotiroidismo transitorio:** TSH y FT4 normales para su edad en el momento de la reevaluación diagnóstica a los 3 años, tras haber sido diagnosticado un Hipotiroidismo pendiente de reevaluación.
4. **Caso de Hipertirotropinemia transitoria** (Falso positivo del proceso de cribado, FP2): RN con test de cribado positivo según los criterios establecidos, que en el momento de la confirmación diagnóstica presenta valores en sangre periférica de TSH < 10 µU/mL, con FT4 > 1 ng/dL.

Tratamiento inmediato en los casos que proceda:

Levotiroxina sódica sintética (LT4) por vía oral, en dosis única diaria, unos 30 mn. antes de la toma de alimento para no interferir en su absorción. Dosis inicial: 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$. y día.

La dosis inicial adecuada es aquella que permite normalizar y elevar lo mas rápidamente posible (1-2 semanas) el nivel de FT4. La FT4 debe estar en la mitad superior de los valores normales para la edad a los 15 días de iniciar el tratamiento, y la TSH es deseable que se normalice para su edad al mes de comenzar el tratamiento. Las extracciones deben realizarse antes de la toma de medicación del día (o al menos 4 horas después de la última dosis).

Algoritmo diagnóstico:



Fibrosis Quística

Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

Nombre de la prueba y espécimen utilizado:

- Test del sudor (ANEXO VIII), junto con el estudio de mutaciones del gen CFTR en la segunda muestra de sangre seca:
 - Test del sudor (2 determinaciones): medición de la concentración de cloro en el sudor del niño o niña, recogido tras estimular la producción de éste mediante iontoforesis con pilocarpina. Una concentración ≥ 60 mmol/L es patológica.
 - Estudio de las mutaciones del gen CFTR (productoras de enfermedad), mediante el kit comercial Elucigene CF-EU2, capaz de detectar hasta 50 mutaciones de éste. El estudio se realizará en la muestra de sangre seca, previo consentimiento de los padres.

En los siguientes casos se realizará además la secuenciación completa del gen CFTR:

- TS positivo ($\text{Cl}^- \geq 60$ mmol/L), sin mutaciones identificadas.
- TS intermedio ($\text{Cl}^- > 30$ y < 60 mmol/L), con una mutación o sin mutaciones.

Ante la presencia de dos mutaciones, la confirmación diagnóstica de caso de FQ se realizará tras el estudio de los progenitores; cada uno de ellos tiene que ser portador de al menos una mutación, para que resulten afectados dos cromosomas distintos.

La presencia de dos mutaciones del gen CFTR productoras de enfermedad, situada cada una de ellas en cromosomas diferentes, confirma el diagnóstico de Fibrosis Quística, mientras que la presencia en heterocigosis (en el mismo cromosoma), de una o más mutaciones, identifica al individuo como portador sano.

Definiciones de Caso:

1. Caso confirmado de FQ:

- Concentración de cloro en sudor ≥ 60 mmol/L en 2 determinaciones, junto con 1 ó 2 mutaciones del gen CFTR en dos cromosomas diferentes. Si se encuentran 2 mutaciones no hace falta repetir el TS.
- 2 mutaciones del gen CFTR en dos cromosomas diferentes, junto con concentración de cloro en sudor entre ≥ 30 y < 60 en dos determinaciones.

2. Caso probable de FQ a seguimiento (situación temporal hasta diagnóstico definitivo)

- Concentración de cloro en sudor ≥ 60 mmol/L en 2 determinaciones, sin mutaciones identificadas, tras secuenciación completa del gen CFTR.
- 2 mutaciones del gen CFTR en dos cromosomas diferentes, junto con concentración de cloro en sudor < 30 en dos determinaciones.

(Estos dos supuestos, son excepcionales, ver nota a pie del algoritmo)

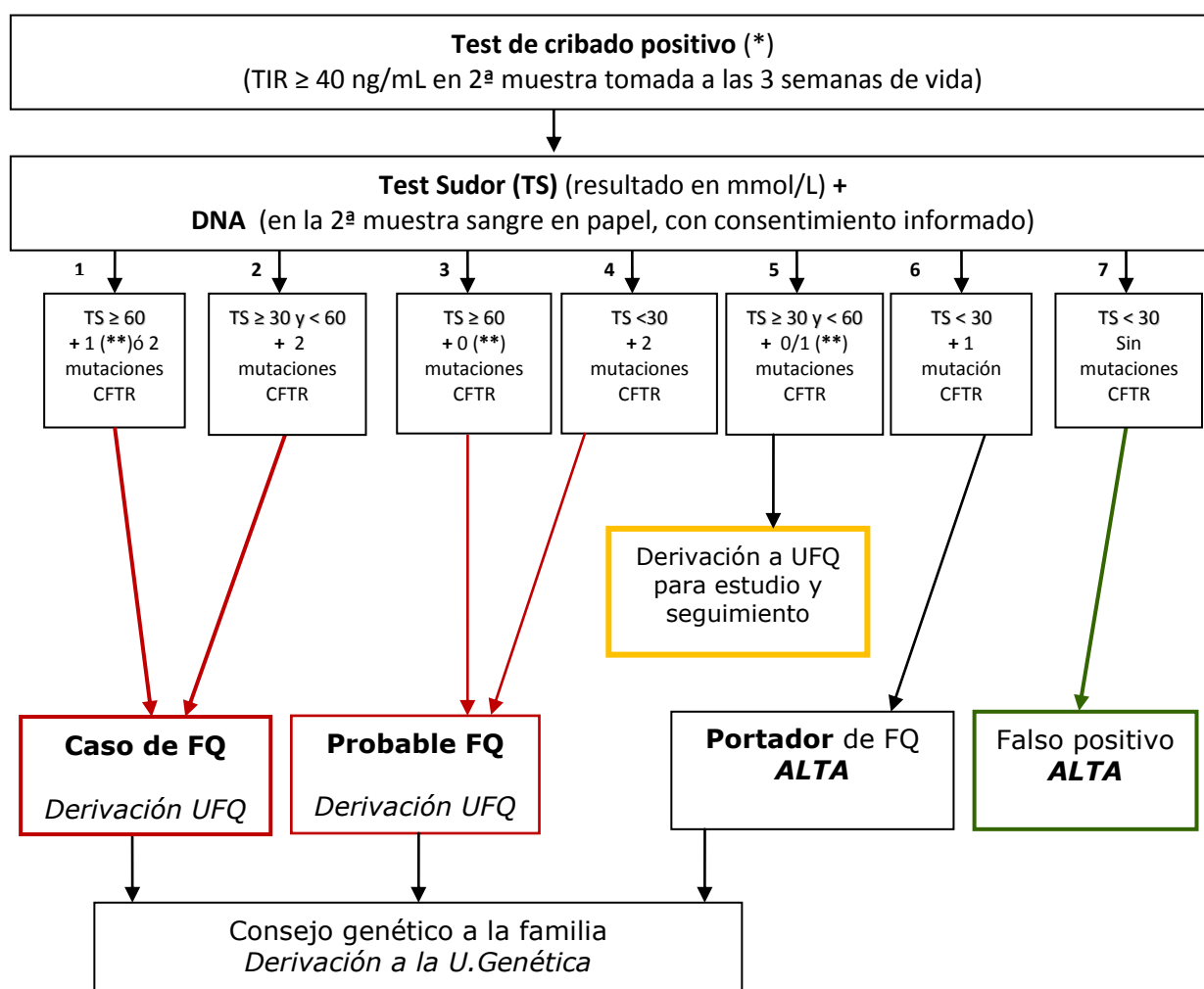
3. Caso dudoso de FQ a seguimiento (situación temporal hasta el diagnóstico definitivo):

- Concentración de cloro en sudor entre ≥ 30 y < 60 mmol/L en 2 determinaciones + 1 mutación ó sin mutaciones demostradas tras secuenciación completa del gen.

4. Portador de FQ:

- Concentración de cloro en sudor < 30 mmol/L + 1 mutación del gen CFTR

Algoritmo diagnóstico:



(*) En RN con íleo meconial, se realizará test de sudor y estudio genético aunque el cribado sea negativo (numerosos falsos negativos en la determinación de TIR)

(**) Tras secuenciación completa del gen CFRT

Consideraciones diagnósticas

- Los supuestos contemplados en los **cuadros 3 y 4** son excepcionales, puesto que, la constatación de una concentración de cloro > 60 mmol/L, en dos muestras de sudor realizadas en días distintos, es diagnóstica de FQ y se confirma con el hallazgo de una o 2 mutaciones del gen CFTR, al igual que.
- La presencia de dos mutaciones del gen CFTR, es diagnóstica de FQ y se confirma comprobando una concentración de cloro en sudor > 60 mmol/L (positivo) o entre 30 y 59 mmol/L (intermedio), salvo raras excepciones, porque mutaciones en el gen CFTR asociadas a formas leves (como la 3849 +10Kb C>T o la R117H) pueden asociarse a una concentración de Cl en sudor < 30 mmol/L, es decir a un test de sudor negativo.

Método para la realización del Test del Sudor (TS)

Definición: Test cuantitativo de iontoforesis, tras estimulación percutánea con pilocarpina o Q.P.I.T.

Requisitos: Debe ser realizado por personal experto (que realicen un mínimo de 50 TS/año).

Método:

- Estimulación de la sudoración en el antebrazo mediante iontoforesis de nitrato de pilocarpina.
- Recogida del sudor, mediante disco cóncavo conectado a tubo espiral de plástico (sistema Wescor Macroduct).
- Muestra mínima 15 μ L .
- Recogida de la muestra entre 20 y 30 minutos (no menos de 20 ni más de 30 minutos).
- En el cribado neonatal la muestra se enviará directamente al laboratorio de cribado del HUCA, para medir la concentración de cloro mediante cloridómetro.

Rangos de normalidad:

Normal	Dudoso	Positivo (patológico)
< 30 mmol/L	30 – 59 mmol/L	≥ 60 mmol/L

Fenilcetonuria e Hiperfenilalaninemia Benigna

Método de diagnóstico (diagnóstico de confirmación)

Nombre de la prueba y espécimen utilizado:

- Cuantificación de aminoácidos en plasma mediante cromatografía de intercambio iónico (CIO). El perfil de aminoácidos debe mostrar una hiperfenilalaninemia y una hipotirosinemia, con normalidad de los demás aminoácidos.
- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS): aumento de los metabolitos de Phe (ácido mandélico, o-OH-fenilacético, o-OH-fenil-láctico, o-OH-fenilpirúvico).
- Análisis molecular de mutaciones en el gen PAH en sangre EDTA.

Diagnóstico diferencial:

- Se deben descartar defectos del metabolismo de la BH4 mediante cuantificación de pterinas en orina por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), así como deficiencia de dihidropterina reductasa (DHPR) mediante cuantificación en sangre periférica.
- Se debe descartar también Hiperfenilalaninemia secundaria a otros procesos: inmadurez hepática transitoria, prematuridad, drogas (trimetoprim), patología renal, alta ingesta proteica, otros errores innatos del metabolismo (tirosinemia, galactosemia), y/o patología hepática de diferente etiología. Si los niveles de Phe ≥ 6 mg/dl, deberá instaurarse tratamiento dietético hasta que la situación se normalice.

Puntos de corte para las diversas formas de presentación:

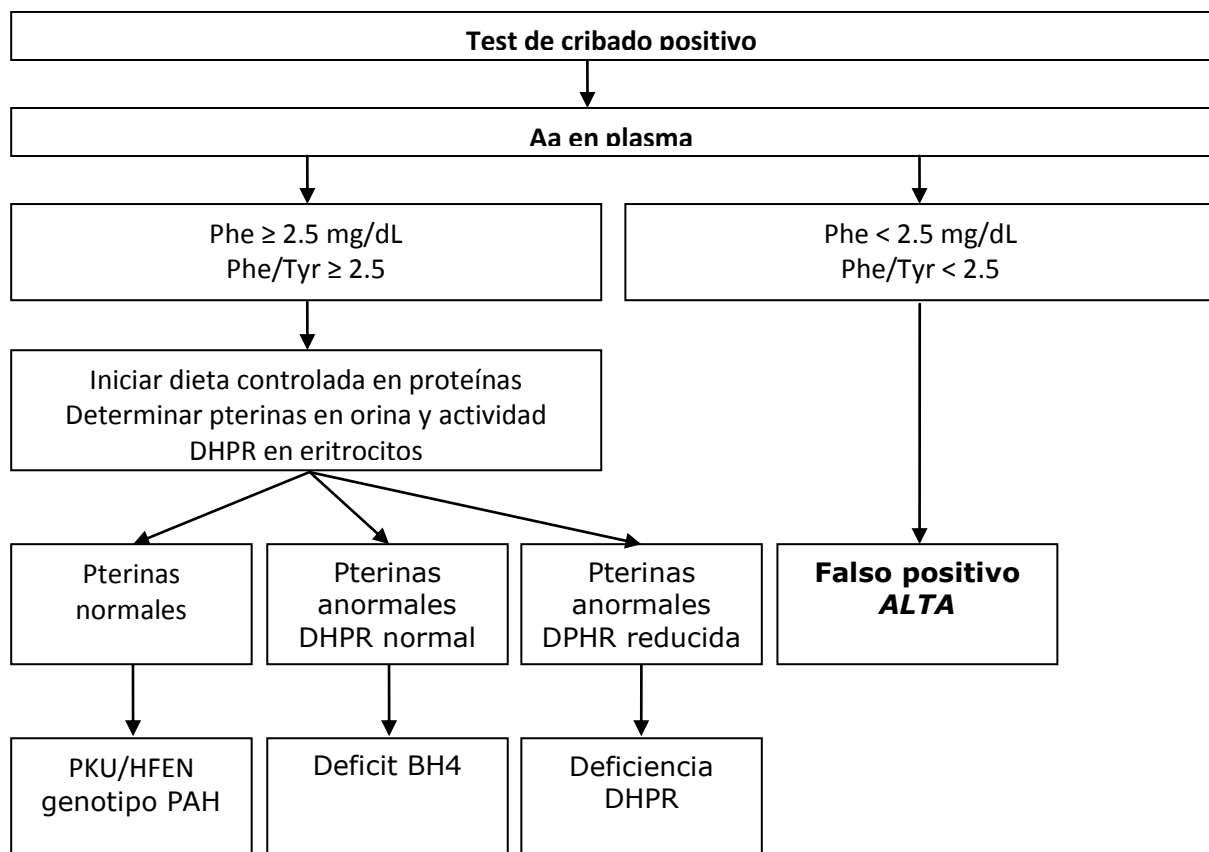
<i>(Adaptado del documento de consenso AECOM,SEQC,SEIM 2009¹)</i>	
PKU	Punto de corte Phe
Grave	> 20 mg/dL
Moderada	10 - 20 mg/dL
Leve	6 – 10 mg/dL
HFEN benigna	2.5 – 6 mg/dL

Definiciones de Caso:

1. **Caso confirmado de PKU:** Concentración persistente de Phe en sangre ≥ 6 mg/dL, con Phe/Tyr $\geq 2,5$, con detección de una mutación compatible en el gen de la PAH.
2. **Caso confirmado de HFEN benigna:** Concentración persistente de Phe en sangre $\geq 2,5$ y < 6 mg/dL, con Phe/Tyr $\geq 2,5$, con detección de una mutación compatible en el gen de la PAH.

3. **Caso confirmado de Hiperfenilalaninemia por defecto del cofactor BH4:** Concentración persistente de Phe $\geq 2,5$ mg/dL, con demostración de déficit de BH4 mediante pruebas específicas.
4. **Caso confirmado de Hiperfenilalaninemia por deficiencia de DHPR:** Concentración persistente de Phe $\geq 2,5$ mg/dL, con demostración de déficit de DHPR mediante pruebas específicas.
5. **Caso de Hiperfenilalaninemia transitoria:** Caso con Phe en sangre $\geq 2,5$ mg/dL en el momento de la confirmación diagnóstica, que ha normalizado sus niveles de Phe, y/o ha sido diagnosticado de otra patología.
6. **Caso de Hiperfenilalaninemia a estudio:** Concentración de Phe en sangre $\geq 2,5$ mg/dL, pendiente de estudios de confirmación (situación temporal hasta el diagnóstico definitivo).
7. **Caso de Hiperfenilalaninemia a tratamiento:** Concentración de Phe en sangre ≥ 6 mg/dL, con Phe/Tyr $\geq 2,5$, pendiente de confirmación diagnóstica (situación temporal hasta el diagnóstico definitivo).

Algoritmo diagnóstico:



Déficit de Acil CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)

Método de Diagnostico (diagnóstico de confirmación):

Nombre de la prueba y espécimen utilizado:

- Cuantificación de las acilcarnitinas C6, C8, C10 y ratio C8/C10 en suero o plasma mediante MS/MS.
- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina mediante GC/MS: concentraciones bajas de cetonas y elevadas de ácidos dicarboxílicos de cadena media (procedentes de la omega-oxidación microsomal y peroxisomal de los ácidos grasos) así como conjugados de glicina: suberilglicina y hexanoilglicina.
- Cuantificación de ácidos orgánicos en plasma mediante GC/MS: aumento de octanoico, cis4-decenoico, cis-5-tetradecenoico.
- Estudios de índice de oxidación realizados en fibroblastos de piel cultivada.
- Análisis de mutaciones del gen MCAD; la mutación 985A>G es la mas prevalente. Muestra: DNA o sangre anticoagulada.

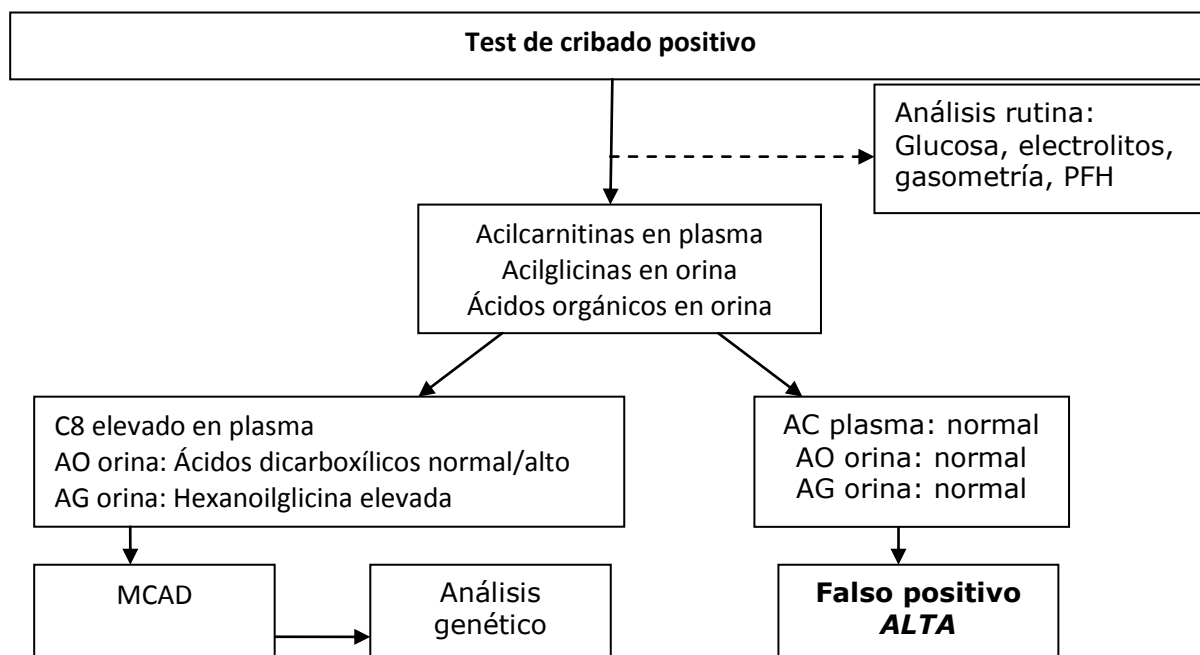
Diagnóstico diferencial:

- Se debe realizar un diagnóstico bioquímico diferencial con la Acidemia Glutárica tipo II (GA-II), el déficit de 3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena media y corta (M/SCHAD) y el déficit de 3-cetoacil-CoA tiolasa de cadena media (MCKAT), pues también cursan con aumento de C8 en sangre. En concreto, el ratio C8/C10 permanece aumentado en la deficiencia MCAD pero no en la acidemia glutárica tipo II.

Definiciones de Caso:

1. **Caso probable de MCAD a tratamiento:** Aquel paciente en el que se detecten concentraciones elevadas de C8 en plasma y concentraciones de hexanoilglicina en orina elevadas (situación temporal hasta el diagnóstico definitivo).
2. **Caso de MCAD confirmado:** paciente en el que demuestre una mutación del gen responsable del déficit enzimático.

Algoritmo diagnóstico:



Deficiencia de 3-Hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)

Método de diagnóstico

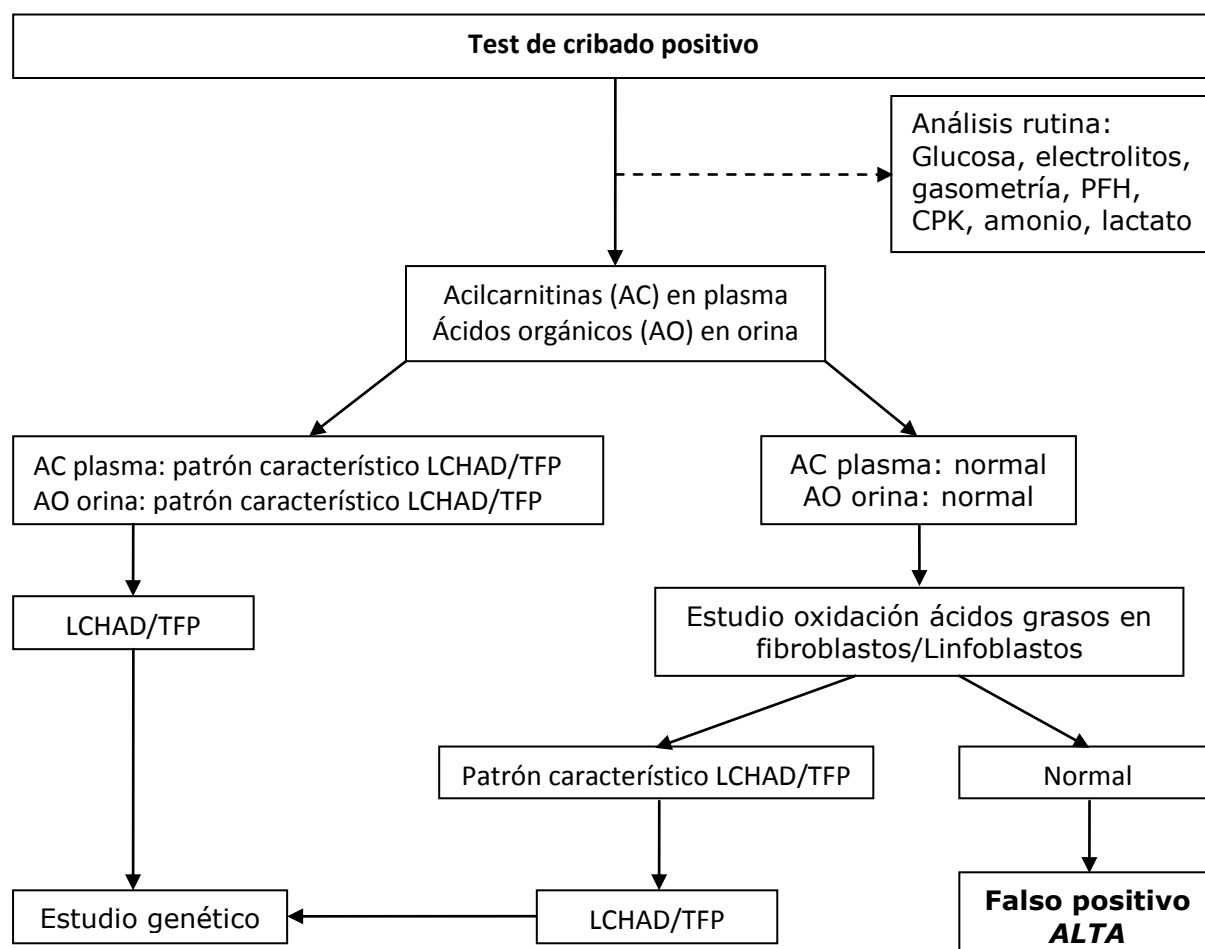
Nombre de la prueba y espécimen utilizado:

- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (micción aislada) por GC/MS.
- Cuantificación de acilcarnitinas en suero/plasma mediante MS/MS.
- Determinación de la actividad de LCHAD (en déficit), 2-enoil-CoA hidratasa (normal) y 3cetoacilCoA tiolasa (MCKAT) (deficiencia moderada), en fibroblastos de piel cultivados.
- Análisis molecular del gen HADHA; el 60-70% de alelos presentan la mutación 1528G>C. Muestra: DNA o sangre anticoagulada.

Definiciones de caso:

1. **Caso probable de LCHAD a tratamiento:** Aquel paciente en el que se un perfil de acilcarnitinas en plasma y de ácidos orgánicos en orina compatible (situación temporal hasta el diagnóstico definitivo).
2. **Caso de deficiencia aislada de LCHAD confirmado:** Demostración de una mutación del gen responsable del déficit enzimático.
3. **Caso de alteración del enzima TFP confirmado:** Demostración de una mutación genética que afecta a la proteína trifuncional (TFP ó MTP) en cualquiera de sus formas que incluye el déficit aislado de LCHAD, responsable del déficit enzimático.

Algoritmo diagnóstico



Acidemia Glutárica Tipo I (Ga-I)

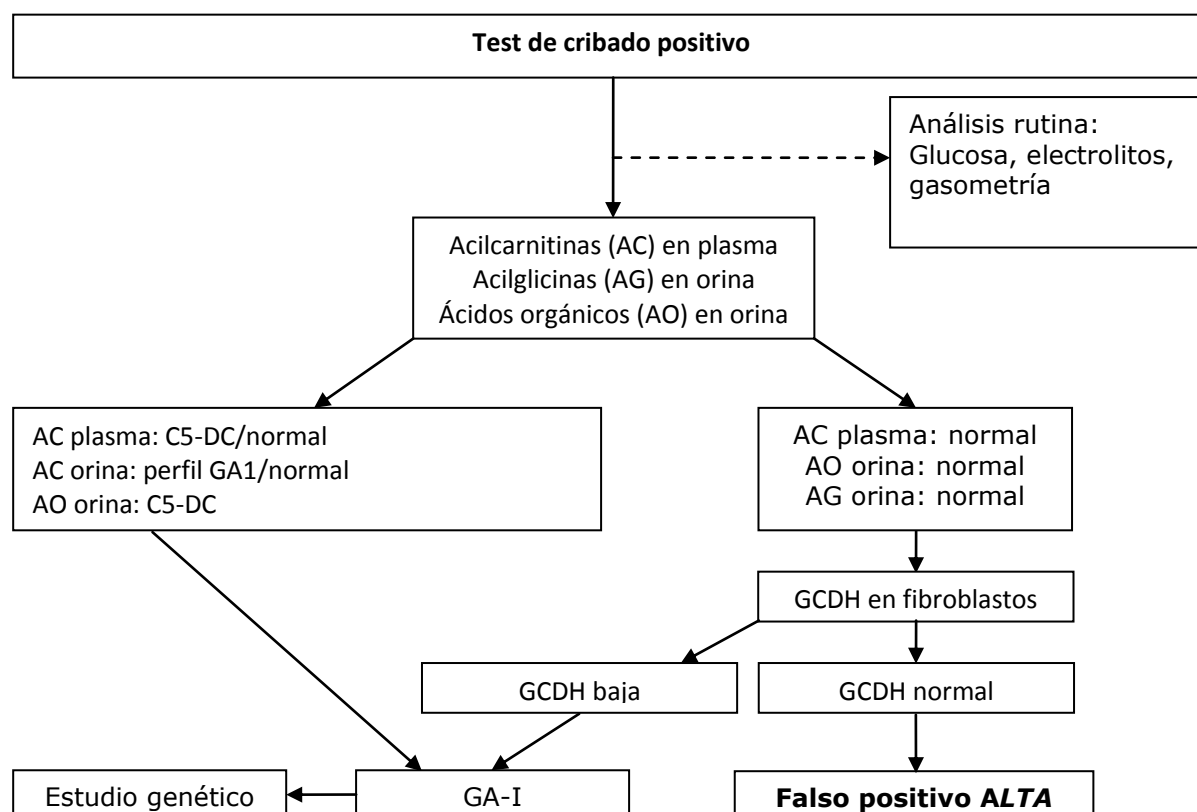
Método de Diagnóstico (diagnóstico de confirmación):

- Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (micción aislada) mediante GC/MS: aumento de ácido glutárico, glutacónico y 3-OH-glutárico. La determinación de 3-OH-glutárico es más específica ya que los bajos excretores pueden tener concentraciones normales de ácido glutárico en orina.
- Cuantificación de acilcarnitinas en plasma y orina mediante MS/MS. La determinación de glutarilcarnitina (C5-DC) en orina es particularmente específica para los bajos excretores.
- Estudio de la actividad enzimática de la glutaril-CoA deshidrogenasa en fibroblastos.
- Análisis molecular del gen GCDH. Se conocen unas 150 mutaciones patológicas. Muestra: sangre anticoagulada.

Definiciones de caso:

1. **Caso probable de GA-I a tratamiento:** Aquel paciente en el que se detecten concentraciones elevadas de C5-DC en plasma y orina y/o 3OHglutárico en orina (situación temporal hasta el diagnóstico definitivo)
2. **Caso probable de GA-I confirmado:** paciente en el que demuestre una mutación del gen responsable del déficit enzimático.

Algoritmo diagnóstico:





INDICADORES DE EVALUACIÓN

*Adaptación del Sistema de Información del Programa poblacional de Cribado neonatal del SNS.
Grupo estratégico de la Comisión de Salud Pública 20/03/14 ⁸.*

I. Lista de Indicadores

a) Datos Generales

Ámbito temporal: Año natural de nacimiento, con independencia de que la entrada en el cribado se produzca 48 horas más tarde.

Ámbito geográfico a considerar:

- Centro sanitario de nacimiento (en Asturias),
- Otra CCAA (agrupados)
- Partos domiciliarios (agrupados)
- CCAA Asturias
- Total, incluyendo partos procedentes de distinta CCAA

(Partos “en domicilio” o “en otra CCAA”: aquellos de los que se tenga constancia)

Datos generales:

1. Número de RN
2. Número de RN a los que se les realiza la toma de muestra

Observaciones:

Este dato no está disponible en estos momentos en todas las CCAA, pero se plantea su inclusión como base para conocer la trazabilidad de todo el programa dando un horizonte temporal amplio para que las CCAA puedan ir estableciendo mecanismos de coordinación de todo en programa que permitan en un futuro su obtención. Por el momento no se recogerá en el informe anual de evaluación del programa.

Se considerará participantes en el programa a los RN con una toma de muestra en los 15 primeros días de vida. Cuando la primera TM se haga con posterioridad a esta fecha, para la evaluación se considerará que el niño/a no ha participado en el programa. Se analizarán las causas de no participación (muerte < 48-72 h. de vida; rechaza; TM > 15 días de vida; no se le ha ofrecido; se ha perdido la muestra; otros).

3. Número de RN, en el año X, analizados.
4. Número de primeras muestras no válidas para el análisis (ver anexo I Glosario).
5. Intervalo de tiempo (expresado en días) entre la fecha de nacimiento y la fecha de toma de muestra (P50, P95, P99) .
6. Intervalo de tiempo (expresado en días) entre la fecha de toma de muestra y la fecha de entrada en el laboratorio (P50, P95, P99) .
7. Número de recién nacidos en el año X analizados con resultado final del test de cribado: positivo o negativo (los dudosos no deben considerarse un resultado final).
8. Número de recién nacidos en el año X analizados con resultado final del programa de cribado (confirmación diagnóstica): positivo o negativo (los dudosos no deben considerarse un resultado final).

Observaciones: los datos 5 y 6, al tratarse de intervalos de tiempo para cada una de las muestras, se facilitarán por cada CCAA, de forma agregada, como percentiles (P50, P95, P99).

b) Datos específicos para cada una de las enfermedades incluidas en el Programa:

Ámbito temporal: Año natural de nacimiento, con independencia de que la entrada en el cribado se produzca 48 horas mas tarde.

Ámbito geográfico a considerar: CCAA

Datos específicos por enfermedad:

9. Intervalo de tiempo (expresado en días) entre la fecha de llegada al laboratorio y la obtención del primer resultado.
10. Número de solicitudes de nueva muestra por resultado dudoso.
11. Intervalo de tiempo (expresado en días de vida) entre la fecha de nacimiento y la obtención del resultado por parte del laboratorio sobre primera muestra válida cuando no se solicita segunda muestra.
12. Intervalo de tiempo (expresado en días de vida) entre la fecha de nacimiento y la obtención del resultado final por parte del laboratorio, en los casos que se ha solicitado segunda muestra por resultado dudoso en la primera muestra.
13. Número de falsos positivos sobre primera muestra (FP1) (aquellos que en su 2ª muestra solicitada por valor dudoso, da un resultado dentro de límites de referencia).
14. Número de casos detectados como probables positivos en el proceso de cribado. Son los casos que desde el laboratorio de cribado se envían a la UCSI para su diagnóstico confirmatorio, tratamiento y seguimiento.
15. Intervalo de tiempo (expresado en días) entre la fecha de la detección por parte del laboratorio y la fecha de remisión a la UCSI de casos detectados como probables positivos en el proceso de cribado.
16. Número de casos con confirmación diagnóstica y/o en tratamiento, verdaderos positivos (VP).
17. Número de casos falsos positivos en el proceso de cribado (FP2). (Aquellos casos en los que la Unidad Clínica de Seguimiento no confirma el diagnóstico).

Observaciones: los datos 9, 11, 12 y 15 al tratarse de intervalos de tiempo para cada una de las muestras, se facilitarán para la CCAA y para cada centro sanitario, de forma agregada, como percentiles (P50, P95, P99).

c) Datos relacionados con el diagnóstico y seguimiento de los casos, a obtener para cada uno de los casos detectados (anonimizados).

18. Fecha de nacimiento.
19. Sexo.
20. Fecha de detección por el laboratorio.
21. ¿Ha sido necesario solicitar una segunda muestra por parte del laboratorio por resultado dudoso sobre la primera muestra?
22. Diagnóstico definitivo/enfermedad (enfermedad que padece el niño).
23. Fecha de inicio del tratamiento.

De forma general el tratamiento de las enfermedades que forman parte del programa de cribado consiste en tratamiento farmacológico y/o ajustes o restricciones dietéticas y/o suplementos dietéticos, junto al tratamiento episódico de las complicaciones que pudieran aparecer.
24. En el momento de la localización del caso, ¿estaba ingresado o había consultado por síntomas clínicos relacionados con la enfermedad?
25. ¿Está el niño en seguimiento? (ver Glosario al final de capítulo). (En el momento de la recogida anual de los datos durante los cuatro primeros meses del año siguiente).
26. Unidad que realiza el seguimiento clínico. (Hospital, Servicio y Unidad del mismo, donde se realiza el seguimiento del caso).
27. Fecha de fallecimiento por causa compatible con el diagnóstico realizado (enfermedad endocrino-metabólica cribada).
28. En el caso de hipotiroidismo congénito ¿se ha realizado la reevaluación diagnóstica del niño a los 3 años de edad?. Diagnóstico definitivo: (Este dato se recogerá a partir de los tres años de puesta en marcha del SIS del Programa).

d) Falsos negativos:

29. Número de casos falsos negativos en el proceso de cribado: Serán aportados por las Unidades Clínicas y/o por el Registro de Defectos Congénitos de Asturias.

e) Datos específicos para HC en RNCE:

30. Número de RN de características especiales (RNCE): peso ≤ 1.500 gr., y/o procedentes de una gestación ≤ 33 semanas, y/o gestación múltiple y/o enfermos críticos.
31. Número de RNCE analizados
32. Número de falsos positivos de HC sobre muestra por RNCE (FP1RNCE, aquellos que en la muestra solicitada por RNCE, da un resultado dentro de los límites de referencia).
33. Número de casos detectados como probables positivos de HC en el proceso de cribado, sobre muestra por RNCE (casos derivados a la Unidad Clínica de Seguimiento).
34. Número de casos de HC con confirmación diagnóstica y/o en tratamiento, verdaderos positivos sobre muestra por RNCE (VPRNCE).

35. Número de casos falsos positivos de HC en el proceso de cribado sobre muestra por RNCE (FP2RNCE). (Aquellos casos en los que la Unidad Clínica de Seguimiento no confirma el diagnóstico).

f) Datos específicos para FQ con la estrategia TIR/TIR/ADN:

36. Número de portadores sanos detectados en el cribado de fibrosis quística, con estrategia TIR/ TIR/ADN.

II. Definición y Características de los Indicadores:

Los datos obtenidos permitirán el cálculo de los indicadores tanto a nivel de Centro sanitario, como de la CCAA.

Para todos los indicadores:

- la fuente de datos será el Centro gestor de datos, ubicado en el laboratorio de cribado.
- el nivel de desagregación, datos por Centro sanitario de nacimiento y CCAA;
- la periodicidad para su cálculo y evaluación, anual.

Para cada indicador se define:

- nombre del indicador;
- descripción;
- justificación para su recogida;
- definición operativa (Fórmula)
- nivel óptimo/aceptable (si procede);

Los indicadores que incluyan el cálculo de percentiles serán aportados directamente por el Centro gestor de datos, y serán por tanto percentiles desagregados por Centro sanitario de nacimiento y CCAA. En los indicadores en que procede se han incluido un nivel óptimo y un nivel aceptable de acuerdo con los objetivos de calidad consensuados.

a) Indicadores Generales

1. Tasa de participación (asumiendo una cobertura, oferta a participar, del 100%).

Nombre del indicador	Tasa de participación
Descripción	Porcentaje de RN que participan en el programa tras ofertarles la prueba de cribado (asumiendo que esta se oferta al 100% de los recién nacidos).
Justificación para su recogida	Indica el grado de aceptabilidad del cribado por parte de la población. Se ha establecido como objetivo de calidad del programa garantizar la máxima participación en el programa. Este indicador permite la medición del objetivo de calidad 1a: Participación.
Definición operativa (Fórmula)	$\frac{\text{Número de RN/Año analizados en el programa (o Número de RN/año a los que se les realiza la toma de muestra)}}{\text{Número de RN en la CA (año X)}} \times 100$ Se entiende por RN analizados aquellos de los que se dispone de una primera muestra válida (recibida en el laboratorio de cribado). En el caso de que se disponga del dato de “número de niños a los que se les realiza la toma de muestra” es el dato que debe utilizarse como numerador.
Fuente de datos	Numerador: Centro gestor de datos del programa. Denominador: Centro sanitario de nacimiento y estadística de nacimientos en Asturias de SADEI.
Desagregación	Centros sanitario de nacimiento y Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	Óptimo: $\geq 99,5\%$. Aceptable: $\geq 99\%$.

2. Percentil 50, P95 y P99 para el intervalo de tiempo (expresado en horas de vida del neonato) entre la fecha de nacimiento y la fecha de toma de muestra. (Para los niños nacidos en el año “X”).

Nombre del indicador	Percentil 50, P95 y P99 para el intervalo de tiempo (expresado en horas de vida del neonato) entre la fecha de nacimiento y la fecha de toma de muestra.
Descripción	Horas desde el nacimiento hasta que el percentil 50, 95 y 99 de recién nacidos se les ha realizado la toma de muestra de sangre de talón.
Justificación para su recogida	Se ha establecido como objetivo de calidad del programa, garantizar una única toma de muestra en el intervalo de tiempo adecuado, ya que esto repercutirá en el cumplimiento de los plazos de tiempo de las siguientes etapas y del objetivo final. La toma de muestra se debe realizar entre las 48 y las 72 horas de vida. Este indicador permite la medición del objetivo de calidad 1b: Tiempo de toma de muestra.
Definición operativa (Fórmula)	No procede
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Centro sanitario y Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	Óptimo: $P99 \geq 48h$ y $\leq 72h$ Aceptable: $P95 \geq 48h$ y $\leq 72h$

3. Porcentaje de primeras muestras no válidas (ver Glosario).

Nombre del indicador	Porcentaje de (primeras) muestras no válidas
Descripción	Porcentaje de (primeras) muestras no aptas para ser analizadas. (ver anexo I. Glosario)
Justificación para su recogida	Una muestra no válida, requiere una nueva toma de muestra, lo que retrasaría la detección de las enfermedades objeto de cribado y puede crear una ansiedad innecesaria en los padres, (además de suponer un incremento en los costes del programa). Se ha establecido como objetivo de calidad del programa garantizar la calidad y adecuación de la muestra. Este indicador permite la medición del objetivo de calidad 1c: calidad de la muestra.
Definición operativa (Fórmula)	$\frac{\text{Nº de RN en el año X con primera muestra no válida} \times 100}{\text{Nº de RN en el año X analizados}}$
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Centro sanitario y Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	Óptimo: $\leq 0.5\%$ de muestras no válidas. Aceptable: $\leq 2\%$ de muestras no válidas.

4. Percentil 50, P95 y P99 para el intervalo de tiempo (expresado en días de vida) entre la fecha de la toma de la muestra y la fecha de entrada en el laboratorio.

Nombre del indicador	Percentil 50, P95 y P99 para el intervalo de tiempo (expresado en días de vida) entre la fecha de la toma de la muestra y la fecha de entrada en el laboratorio.
Descripción	Días desde la toma de muestra hasta que el percentil 50, 95 y 99 de las muestras de sangre de talón se han recibido en el laboratorio de cribado neonatal.
Justificación para su recogida	Se ha establecido como objetivo de calidad del programa garantizar la correcta recepción de las muestras en el laboratorio en un plazo de tiempo adecuado y evitar el extravío de muestras. Este indicador permite la medición del objetivo de calidad 2a: Tiempo de recepción de las muestras en el laboratorio.
Definición operativa (Fórmula)	No procede
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Centro sanitario y Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	Óptimo: $P95 \leq 3$ días y $P99 \leq 4$ días (tras la toma de muestra). Aceptable: $P95 \leq 4$ días (tras la toma de la muestra).

5. Trazabilidad

Nombre del indicador	Trazabilidad
Descripción	Porcentaje de RN con muestra de sangre de talón de los que se conoce (se ha registrado en el SI del laboratorio de cribado) el resultado final del proceso.
Justificación para su recogida	Todos los recién nacidos a los que se les realiza la toma de muestra deben tener un resultado final del proceso. Se debe garantizar la identificación y el seguimiento de todas las muestras durante el proceso. Se ha establecido como objetivo de calidad garantizar la identificación y el seguimiento de todas las muestras desde el inicio del proceso hasta la obtención del resultado final. Este indicador permite la medición del objetivo de calidad 1d: trazabilidad.
Definición operativa (Fórmula)	$\frac{\text{Nº de RN/año con resultado final del proceso}}{\text{Nº de RN año X analizados}^*} \times 100$ En el caso de que se disponga dato de "número de niños a los que se les realiza la toma de muestra" es el dato que debe utilizarse como denominador.
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Centro sanitario y Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	• Óptimo: 100% de las muestras recogidas (o recibidas en el laboratorio) se conoce el resultado final del proceso. • Aceptable: 99% de muestras recogidas (o recibidas en el laboratorio) se conoce el resultado final del proceso.

b) Indicadores específicos por enfermedad (recogida anual):

1. Percentil 50, P95 y P99 para el intervalo de tiempo (expresado en días) entre la fecha de llegada al laboratorio y la obtención del resultado sobre la primera muestra válida: positivo, negativo o dudoso.

Nombre del indicador	Percentil 50, P95 y P99 para el intervalo de tiempo (expresado en días) entre la fecha de llegada al laboratorio y la obtención del primer resultado.
Descripción	Días desde la entrada de la muestra en el laboratorio hasta que el percentil 50, P95 y P99 tienen un primer resultado del laboratorio.
Justificación para su recogida	El tiempo de respuesta del laboratorio es un punto clave para garantizar la efectividad del programa y que todos los casos detectados positivos, han sido remitidos a la unidad clínica de seguimiento en un plazo de tiempo óptimo. Se ha establecido como objetivo de calidad garantizar el tiempo óptimo de respuesta del laboratorio desde la recepción de la muestra. Este indicador permite la medición del objetivo de calidad 3a: tiempo de respuesta del laboratorio.
Definición operativa (Fórmula)	No procede
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	Óptimo: P99 $\leq$ 3 días. Aceptable: P 95 $\leq$ 3 días.

2. Percentil 50, P95 y P99 para el intervalo de tiempo (expresado en días de vida del neonato) entre la fecha de nacimiento y la obtención del resultado por parte del laboratorio, sobre la primera muestra válida, positivo, negativo o dudoso.

Nombre del indicador	Percentiles 50, 95 y 99 en días, para el intervalo de tiempo (expresado en días de vida del neonato) entre la fecha de nacimiento y la obtención del resultado por parte del laboratorio sobre la primera muestra válida.
Descripción	Días desde el nacimiento hasta que los percentiles 50, 95 y 99 de recién nacidos tienen resultado de la prueba de cribado (fecha en la que el laboratorio introduce el resultado en el Sistema de Información) sobre la primera muestra válida.
Justificación para su recogida	El tiempo de respuesta y la comunicación de los resultados es un punto clave para garantizar la efectividad del programa. La comunicación rápida de los resultados asegura que los padres estén informados adecuadamente, ayuda a minimizar la ansiedad y reduce al mínimo la demora en la detección y tratamiento de los casos positivos. Este indicador permite la medición del objetivo de calidad 3b: edad del recién nacido a la obtención del resultado por el laboratorio.
Definición operativa (Fórmula)	No procede
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Centro sanitario y Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	Óptimo: El percentil 99 para la edad a la detección es antes de los 10 días de vida del neonato. Aceptable: El percentil 95 para la edad a la detección es antes de los 10 días de vida del neonato.

3. Porcentaje de solicitudes de nueva muestra por resultado dudoso.

Nombre del indicador	Porcentaje de solicitudes de nueva muestra por resultado dudoso
Descripción	Porcentaje de solicitudes de una nueva muestra de sangre por resultado alterado. Cuando el resultado de cualquiera de las pruebas realizadas está entre los parámetros que el programa considera zona de seguridad, los padres son informados sobre la necesidad de repetir la toma de la muestra.
Justificación para su recogida	La prueba de cribado debe ser rápida, segura, fácil de realizar, con alta sensibilidad, especificidad, alto valor predictivo positivo. Este indicador se debe valorar de forma desagregada por enfermedad.
Definición operativa (Fórmula)	$\frac{\text{Número de solicitudes de nueva muestra por resultado dudoso} \times 100}{\text{Número de RN/año analizados}}$
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Centro sanitario y Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	Óptimo: $\leq 1\%$ (por enfermedad) Aceptable: $\leq 2\%$ (por enfermedad)
Periodicidad	Anual

4. Percentil 50, P95 y P99 para el intervalo de tiempo (expresado en días de vida del neonato) entre la fecha de nacimiento y la obtención 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.

Nombre del indicador	Percentil 50, P95 y P99 para el intervalo de tiempo (expresado en días de vida del neonato) entre la fecha de nacimiento y la obtención del resultado final por parte del laboratorio en los casos en los que se ha solicitado una segunda muestra.
Descripción	Días desde el nacimiento hasta que los percentiles 50, 95 y 99 de recién nacidos tienen resultado final de la prueba de cribado (fecha en la que el laboratorio introduce el resultado en su Sistema de Información) en los casos en los que se ha solicitado una segunda muestra porque el resultado sobre la primera muestra presentaba valores dudosos que requieran una segunda muestra para confirmación.
Justificación para su recogida	El tiempo de respuesta y la comunicación de los resultados es un punto calve para garantizar la efectividad del programa. La comunicación rápida de los resultados asegura que los padres estén informados adecuadamente, ayuda a minimizar la ansiedad y reduce al mínimo la demorara en la detección y tratamiento de los casos positivos. Este indicador permite la medición del objetivo de calidad 3b: edad del recién nacido a la obtención del resultado por el laboratorio.
Definición operativa (Fórmula)	No procede
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Centro sanitario y Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	Óptimo: el P99 para la edad a la obtención del resultado es antes de los 20 días (antes de los 30 días para fibrosis quística). Aceptable: el P95 para la edad a la obtención del resultado es antes de los 20 días (antes de los 30 días para fibrosis quística).
Periodicidad	Anual

5. Percentil 100 para el Intervalo de tiempo (expresado en días) entre la fecha de la detección por parte del laboratorio y la fecha de remisión a la unidad clínica de seguimiento (de los casos confirmados en diagnóstico).

Nombre del indicador	Percentil 100 para el intervalo de tiempo (expresado en días) entre la fecha de la detección por parte del laboratorio y la fecha de remisión a la unidad clínica de seguimiento (de los casos detectados positivos).
Descripción	Tiempo transcurrido desde la detección del caso por parte del laboratorio y la remisión a la unidad clínica de seguimiento (de los casos detectados positivos).
Justificación para su recogida	El objetivo último de un programa de cribado neonatal es tener el diagnóstico confirmatorio e instaurar el tratamiento de los casos detectados lo más rápido posible antes de que se manifiesten los síntomas de la enfermedad para evitar o minimizar los daños en el recién nacido para ello es básico el tiempo de detección por parte del laboratorio de cribado. Se ha establecido como objetivo de calidad garantizar que todos los casos detectados positivos han sido remitidos a la unidad clínica de seguimiento en un plazo de tiempo óptimo. Este indicador permite la medición del objetivo de calidad 4a: Remisión a la unidad clínica de seguimiento desde la obtención del resultado por el laboratorio.
Definición operativa (Fórmula)	No procede
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	Óptimo/aceptable: Percentil 100 ≤ 1 día. 100% de los casos detectados positivos han sido remitidos a la unidad clínica de seguimiento el mismo día de la obtención del resultado por parte del laboratorio.
Periodicidad	Anual

6. Porcentaje de falsos positivos sobre primera muestra (FP1).

Nombre del indicador	Porcentaje de falsos positivos sobre primera muestra (FP1)
Descripción	Porcentaje de recién nacidos con valor catalogado como dudoso, en la primera muestra, según los puntos de corte establecidos y a los que tras solicitar y analizar una segunda muestra, esta, da un resultado dentro de los límites de referencia.
Justificación para su recogida	Los falsos positivos son uno de los riesgos y desventajas del cribado; estos casos sufrirán un periodo innecesario de ansiedad, el riesgo de efectos adversos asociados a las pruebas confirmatorias y, en el peor de los casos, un tratamiento inapropiado (1).
Definición operativa (Fórmula)	$\frac{\text{Nº de RN con resultado dudoso sobre la 1ª muestra, pero que en la 2ª muestra da un resultado dentro de los límites de normalidad}}{\text{Nº de RN año X, analizados}} \times 100$
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	Observaciones: los niveles óptimo/aceptable se definirán posteriormente cuando se hayan consensuado a nivel nacional los protocolos y algoritmos de cribado para cada enfermedad.
Periodicidad	Anual

7. Porcentaje de falsos positivos en el proceso de cribado (FP2).

Nombre del indicador	Porcentaje de falsos positivos en el proceso de cribado (FP2)
Descripción	Porcentaje de casos detectados positivos en el proceso de cribado y enviados a la Unidad Clínica de Seguimiento y en los que no se confirma el diagnóstico por el que el laboratorio ha remitido los casos a esta Unidad.
Justificación para su recogida	Los falsos positivos son uno de los riesgos y desventajas del cribado; estos casos sufrirán un periodo innecesario de ansiedad, el riesgo de efectos adversos asociados a las pruebas confirmatorias y, en el peor de los casos, un tratamiento inapropiado (1).
Definición operativa (Fórmula)	$\frac{\text{Nº de RN con resultado positivo en el proceso de cribado en los que no se confirma la enfermedad tras las pruebas diagnósticas}}{\text{Nº de RN año X, analizados}} \times 100$
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	Observaciones: los niveles óptimo/aceptable se definirán posteriormente cuando se hayan consensuado a nivel nacional los protocolos y algoritmos de cribado para cada enfermedad.
Periodicidad	Anual

8. Tasa de casos detectados (positivos) en el proceso de cribado.

Nombre del indicador	Tasa de casos (RN) detectados (positivos) en el proceso de cribado
Descripción	Tasa de casos (niños) detectados positivos tras el proceso completo de cribado (son aquellos que se envían a las unidades de seguimiento para el diagnóstico confirmatorio).
Justificación para su recogida	El proceso de cribado debe tener alta sensibilidad, especificidad, alto valor predictivo positivo.
Definición operativa (Fórmula)	$\frac{1}{\text{(Número de RN en el año analizados / Número de RN en el año positivos en el proceso de cribado)}}$
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	No procede
Periodicidad	Anual

9. Valor predictivo positivo de la prueba (VPP).

Nombre del indicador	Valor predictivo positivo de la prueba (VPP)
Descripción	Porcentaje de casos (RN) en los que se confirma el diagnóstico de la enfermedad por parte de las unidades clínicas respecto al total de casos que se han derivado a la unidad clínica de seguimiento.
Justificación para su recogida	Uno de los criterios para la toma de decisiones estratégicas respecto a los programas de cribado poblacional es que la prueba de cribado debe ser válida, fiable y eficiente. La validez incluye los conceptos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo. Observaciones: Para la definición de este indicador habrá que tener en cuenta las definiciones de caso que se establezcan por el GT para cada una de las enfermedades.
Definición operativa (Fórmula)	$\frac{\text{Número de casos con confirmación diagnóstica (VP)}}{\text{FP2+VP}} \times 100$
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	Observaciones: los niveles óptimo/aceptable se definirán posteriormente cuando se hayan consensuado a nivel nacional los protocolos y algoritmos de cribado para cada enfermedad.
Periodicidad	Anual

10. Tasa de detección (del programa de cribado).

Nombre del indicador	Tasa de detección
Descripción	Tasa de casos nuevos diagnosticados en el programa de cribado por enfermedad y año.
Justificación para su recogida	La tasa de detección es uno de los factores a tener en cuenta en la toma de decisiones estratégicas respecto a un programa de cribado poblacional.
Definición operativa (Fórmula)	Habitualmente los programas utilizan 1/RN analizados para expresar la tasa de detección: $\frac{1}{(\text{Número total de RN en el año analizados} / \text{Número de RN en el año diagnosticados})}$
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	No procede
Periodicidad	Anual

11. Tasa de detección de portadores sanos identificados en el cribado de fibrosis quística, con la estrategia TIR/ ADN / TIR.

NO PROCEDE

c) Indicadores relacionados con el diagnóstico y seguimiento de los casos. Estos indicadores se calcularán a partir de los datos del apartado I.c).

1. Tiempo de instauración del tratamiento.

Nombre del indicador	Tiempo de instauración del tratamiento
Descripción	Porcentaje de casos en los que se inicia el tratamiento antes de los X días de vida (según los intervalos de tiempo establecidos para cada patología como niveles óptimo y aceptable). De forma general el tratamiento de las enfermedades que forman parte del programa de cribado consiste en tratamiento farmacológico y/o ajustes o restricciones dietéticas y/o suplementos dietéticos, junto al tratamiento episódico de las complicaciones que pudieran aparecer.
Justificación para su recogida	El objetivo último de un programa de cribado neonatal es instaurar el tratamiento de los casos detectados lo más rápido posible antes de que se manifiesten los síntomas de la enfermedad para evitar o minimizar los daños en el recién nacido. Este indicador permite la medición del objetivo de calidad 5a: Tiempo de instauración del tratamiento.
Definición operativa (Fórmula)	No procede Observaciones: Este indicador se calculará a partir de los datos de cada uno de los casos diagnosticados aportados en el apartado 5.1.c.
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	Nivel: - Óptimo: 100% de los casos positivos están en tratamiento: • Antes de los 15 días de vida para hipotiroidismo congénito, fenilketonuria, MCADD, LCHADD y acidemia glutárica tipo I (y antes de los 21 días de vida en los casos dudosos en que ha sido necesaria una segunda muestra). • Para fibrosis quística, antes de 35 días en niños con dos mutaciones o test de sudor positivo. - Aceptable: • 100% de los casos positivos están en tratamiento a los 17 días de vida para hipotiroidismo congénito, fenilketonuria, MCAD, LCHAD y acidemia glutárica tipo I (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 fibrosis quística, antes de 35 días en niños con dos mutaciones o test de sudor positivo.
Periodicidad	Anual

2. Porcentaje de casos ingresados o que han consultado por síntomas clínicos relacionados con la enfermedad antes del resultado de la prueba de cribado.

Nombre del indicador	Porcentaje de casos con síntomas clínicos antes del resultado de la prueba de cribado.
Descripción	Porcentaje de casos que han sido diagnosticados en la clínica ante la presencia de síntomas clínicos, antes de disponer del resultado de la prueba de cribado.
Justificación para su recogida	El objetivo último de un programa de cribado neonatal es instaurar el tratamiento de los casos detectados lo más rápido posible antes de que se manifiesten los síntomas de la enfermedad para evitar o minimizar los daños en el recién nacido.
Definición operativa (Fórmula)	No procede
Fuente de datos	Unidades Clínicas y/o Registro de Defectos Congénitos de Asturias (RDCA): Fórmula a determinar
Desagregación	Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	0%, Ningún caso
Periodicidad	Anual

3. Porcentaje de casos con diagnóstico definitivo.

Nombre del indicador	Porcentaje de casos con diagnóstico definitivo.
Descripción	Porcentaje de casos de los que se conoce el diagnóstico definitivo de la enfermedad.
Justificación para su recogida	Garantizar que se conoce el diagnóstico definitivo de la enfermedad en todos los casos detectados positivos es un objetivo de calidad del programa de cribado neonatal. Este indicador permite la medición del objetivo de calidad 5b: Diagnóstico definitivo.
Definición operativa (Fórmula)	No procede Observaciones: Este indicador se calculará a partir de los datos de cada uno de los casos diagnosticados aportados en el apartado 5.1.c.
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	Para cada una de las enfermedades: ▪ Óptimo: 100% de los casos tiene un diagnóstico definitivo. ▪ Aceptable: 99% de los casos tiene un diagnóstico definitivo. Observaciones: en el caso del diagnóstico definitivo de hipotiroidismo congénito que conlleva la reevaluación del caso a los tres años, este dato se recogerá a partir de los tres años de puesta en marcha del SI.
Periodicidad	Anual

4. Porcentaje de **casos confirmados** en seguimiento.

Nombre del indicador	Porcentaje de casos en seguimiento
Descripción	Porcentaje de casos confirmados que están en seguimiento desde la fecha del diagnóstico o del inicio del tratamiento
Justificación para su recogida	El seguimiento de los casos detectados forma parte del proceso de cribado. El período de inicio del seguimiento es desde la fecha del diagnóstico o del inicio del tratamiento. En seguimiento deberían estar todos los casos de enfermedad. Este indicador permite la medición del objetivo de calidad 5c: Seguimiento.
Definición operativa (Fórmula)	No procede Observaciones: Este indicador se calculará a partir de los datos de cada uno de los casos diagnosticados aportados en el apartado 5.1.c.
Fuente de datos	Comunidad Autónoma
Desagregación	Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	Para cada una de las enfermedades: ▪ Óptimo: 100% de los casos están en seguimiento. ▪ Aceptable: 99% de los casos están en seguimiento. Observaciones: En seguimiento en el momento de la recogida anual de los datos durante los cuatro primeros meses del año siguiente. Se entiende siempre que en este indicador no se incluyen los casos que pudiesen haber fallecido.
Periodicidad	Anual

d) Indicadores específicos para HC en RNCE (peso ≤ 1.500 gr., y/o procedentes de una gestación ≤ 33 semanas, y/o gestación múltiple y/o enfermos críticos). (recogida anual):

1. Porcentaje de test positivos para HC, sobre muestra por RNCE.

Nombre del indicador	Porcentaje de falsos positivos (FP2) sobre muestra por RNCE.
Descripción	Porcentaje de test positivos de la muestra por RNCE, enviados a la Unidad Clínica de Seguimiento.
Justificación para su recogida	Volumen de positivos generado por la repetición de la muestra
Definición operativa (Fórmula)	$\frac{\text{Nº de test de HC positivos obtenidos en la muestra repetida por RNCE}}{\text{Nº de RNCE analizados en el año}} \times 100$
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	
Periodicidad	Anual

2. Porcentaje de falsos positivos de HC en el proceso de cribado (FP2RNCE), sobre muestra por RNCE.

Nombre del indicador	Porcentaje de falsos positivos (FP2) sobre muestra por RNCE.
Descripción	Porcentaje de casos detectados positivos en la muestra por RNCE del proceso de cribado, enviados a la Unidad Clínica de Seguimiento, en los que no se confirma el diagnóstico por el que el laboratorio ha remitido los casos a esta Unidad.
Justificación para su recogida	Los falsos positivos son uno de los riesgos y desventajas del cribado; estos casos sufrirán un periodo innecesario de ansiedad, el riesgo de efectos adversos asociados a las pruebas confirmatorias y, en el peor de los casos, un tratamiento inapropiado (1).
Definición operativa (Fórmula)	$\frac{\text{Nº de RNCE positivos para HC en la muestra repetida por este motivo en el proceso de cribado, en los que no se confirma el HC tras las pruebas diagnósticas} \times 100}{\text{Nº de RNCE analizados en el año}}$
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	
Periodicidad	Anual

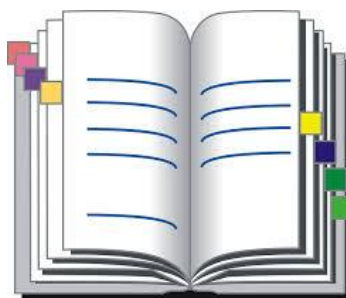
3. Porcentaje de casos de HC (VP_RNCE), sobre muestra por RNCE.

Nombre del indicador	Porcentaje de verdaderos positivos sobre muestra por RNCE.
Descripción	Porcentaje de casos positivos en niños/as con muestra por RNCE, enviados a la Unidad Clínica de Seguimiento, en los que se confirma el diagnóstico de HC.
Justificación para su recogida	Los falsos positivos son uno de los riesgos y desventajas del cribado; estos casos sufrirán un periodo innecesario de ansiedad, el riesgo de efectos adversos asociados a las pruebas confirmatorias y, en el peor de los casos, un tratamiento inapropiado (1).
Definición operativa (Fórmula)	$\frac{\text{Nº de RNCE positivos para HC en la muestra repetida por este motivo en el proceso de cribado, en los que se confirma HC tras las pruebas diagnósticas} \times 100}{\text{Nº de RNCE año X, analizados}}$
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	
Periodicidad	Anual

e) Indicadores específicos para FQ.

1. Tasa de detección de portadores sanos identificados en el cribado de fibrosis quística, con la estrategia TIR/ TIR.

Nombre del indicador	Tasa de detección de portadores sanos detectados en el cribado de fibrosis quística, con estrategia TIR/ TIR.
Descripción	Portador sano: individuo capaz de transmitir la enfermedad genética aunque él mismo no esté afectado por ella en ningún momento.
Justificación para su recogida	Dentro de los “Criterios para la toma de decisiones estratégicas respecto a los programas de cribado poblacional” del Documento marco sobre cribado poblacional (1) se especifica que en el caso de mutaciones genéticas, es preciso conocer la historia natural de los portadores y la probabilidad de los diferentes tipos de expresión clínica o fenotípica de la enfermedad. Además la detección de portadores sanos permite disminuir la incidencia de la enfermedad.
Definición operativa (Fórmula)	$\frac{1}{(\text{N}^{\circ} \text{ total de RN, año X, analizados} / \text{N}^{\circ} \text{ RN, año X, identificados como portadores de FQ en el programa})}$
Fuente de datos	Centro gestor de datos del Programa
Desagregación	Comunidad Autónoma
Nivel óptimo/aceptable	No procede
Periodicidad	Anual



BIBLIOGRAFÍA

¹ Alonso Fernández JR, Bóveda Montan MD, Colón Mejeras C, Couce Pico ML, Delgado Pecellin C, Egea Mellado JM, et al. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso AECOM, SEQC, SEIM 2009. Disponible en: [http://www.seqc.es/es/Publicaciones/2/18/Programas_de_cribado_neonatal_en_Espana: actualizacion y propuestas de futuro/](http://www.seqc.es/es/Publicaciones/2/18/Programas_de_cribado_neonatal_en_Espana:_actualizacion_y_propuestas_de_futuro/)

² Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Resumen ejecutivo del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado neonatal, Madrid, junio de 2013. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/cribadoNeonatal.htm>

³ Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t. Nº 2006/07.

⁴ Paz Valiñas L. Cribado neonatal de la fibrosis quística. Eficacia/efectividad y protocolos de implementación. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2013. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

⁵ Einöder Moreno M, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica y deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: avalia-t Núm 2012 /03.

⁶ Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf

⁷ Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/cribadoNeonatal.htm>

⁸ SSSI. Sistema de Información del Programa poblacional de cribado neonatal del SNS. 20/03/2014. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/cribadoNeonatal.htm>

⁹ Informe de la Comisión Asesora de Bioética del Principado de Asturias (CABÉPA), sobre criterios éticos para la organización del Cribado Neonatal ampliado. Disponible en: <http://www.asturias.es/astursalud/CABEPA/Informes>

¹⁰ España, Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública. Boletín Oficial del Estado, nº 240, miércoles 5 de octubre de 2011.



DOCUMENTOS

DOCUMENTO 1:

HOJA INFORMATIVA PARA LAS FAMILIAS

PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES ENDOCRINO-METABÓLICAS. "PRUEBA DEL TALÓN"

¿Qué es la prueba del talón?

Es un análisis de sangre que se hace de manera **voluntaria y gratuita** a **todos** los niños y niñas recién nacidos, con la finalidad de detectar precozmente ciertas enfermedades que algunos bebés pueden padecer desde su nacimiento, aunque no tengan síntomas. Si bien esta prueba no es obligatoria, **es muy recomendable realizarla**.

Este programa se inició en España y en otros países en los años ochenta. Actualmente se están introduciendo mejoras, para incorporar los avances tecnológicos y el conocimiento científico generado desde entonces.

¿En qué consiste la prueba?

Consiste en un pinchazo en el talón del bebé, realizado por personal sanitario, para obtener unas gotas de sangre con las que se impregna un papel absorbente homologado. Esta muestra se envía a analizar al laboratorio del Hospital Universitario Central de Asturias.

Junto con la muestra se recogen los datos del bebé y de la madre, incluyendo la dirección y el teléfono de contacto que la familia facilite en ese momento, para enviarles los resultados por correo o contactar con ellos por teléfono si fuera necesario.

¿Cuándo y dónde se hace?

La muestra de sangre se recoge **a partir de las 48 horas de vida del bebé, antes del alta hospitalaria**, en el centro sanitario (público o privado) donde haya nacido el bebé. En general, bastará con una única muestra.

¿Qué enfermedades se pueden detectar?

El Programa actual de Asturias permite detectar las siguientes enfermedades:

- Hipotiroidismo congénito
- Fenilcetonuria
- Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)
- Déficit de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)
- Acidemia glutárica tipo I (AG-I)
- Fibrosis quística

¿Es importante para el bebé? ¿Por qué se recomienda?

Esta prueba **permite detectar ciertas enfermedades que si no se tratan pronto, pueden tener consecuencias graves para la salud**, como discapacidades o muerte prematura. Si se confirmara que el bebé padece alguna de ellas, es muy conveniente iniciar el tratamiento lo antes posible, para prevenir complicaciones y secuelas importantes.

Afortunadamente **estas enfermedades son poco frecuentes**, por lo que la gran mayoría de los bebés no las presentarán. Pero el pequeño número de bebés que las padezcan, se beneficiará mucho del tratamiento precoz.

¿Es fiable la prueba?

La prueba del talón es muy fiable. Aún así, es importante saber que por sí sola no proporciona el diagnóstico definitivo, sino que **detecta a los niños y niñas que tienen más probabilidades de haber nacido con alguna de esas enfermedades**. Es decir, tener la prueba positiva no quiere decir que el bebé tenga la enfermedad, sino que habría que realizar otros estudios complementarios, para confirmarla o descartarla definitivamente.

Eso significa que en algunos bebés con la prueba positiva, cuando se completan los estudios, se descartará la enfermedad (es lo que se conoce como "falsos positivos"). Aunque es muy improbable, también podría haber algún caso en el que la enfermedad no sea detectada por la prueba ("falsos negativos").

¿Cuándo se necesita repetir la prueba?

A veces puede necesitarse una nueva muestra, bien porque la primera no tenía suficiente sangre, bien porque el papel no se impregnó adecuadamente, o bien porque la interpretación de los resultados plantea dudas.

En estos casos, un profesional sanitario contactará con la familia en el teléfono que haya facilitado, para indicar el procedimiento a seguir. En general, la nueva muestra se tomará en el hospital de referencia del bebé.

¿Cuándo y cómo se conocerán los resultados de la prueba?

La familia recibirá los resultados por carta en el domicilio que haya facilitado, al cabo de tres semanas aproximadamente. Si pasado este plazo no se han recibido, puede comunicar la incidencia al Laboratorio de Cribado Neonatal, llamando al teléfono 985 667 138, de lunes a viernes, en horario de 9:00 a 14:00 h. Cualquier otra duda respecto al Programa debe consultarla con su Pediatra.

Si alguno de los resultados está alterado o plantea dudas, el personal sanitario que atiende este programa llamará por teléfono a los padres y les dará cita para acudir a una consulta específica, con el objeto de realizar los estudios complementarios adecuados a la enfermedad detectada.

¿Qué ocurre si se confirma que el bebé tiene alguna de estas enfermedades?

El personal sanitario **informará a la familia** sobre todos los aspectos de la enfermedad, y **prescribirá para el bebé el tratamiento** que precise, así como el seguimiento futuro.

Dado que la mayoría de estas enfermedades son de causa genética, también se ofrecerá a la familia una cita para recibir asesoramiento genético.

¿Se pueden curar estas enfermedades?

El tratamiento precoz de estas enfermedades permite controlarlas, evitando o reduciendo el riesgo de daños graves, si bien por tratarse en la mayoría de los casos de enfermedades genéticas, no tienen cura actualmente.

¿Qué se hace con las muestras de sangre después del análisis?

Las muestras se conservan durante unos años en el Laboratorio de Cribado Neonatal, por si en un futuro fuera aconsejable realizar nuevos análisis en beneficio del niño o la niña, siempre que sean solicitados por su pediatra, y con el consentimiento expreso de la madre, padre o tutores legales.

¿Dónde se puede obtener más información sobre este Programa?

Para obtener más información o consultar las posibles dudas, puede acudir a su pediatra, o al personal sanitario que le atiende durante el embarazo y después del parto. También puede encontrar información en:

www.astursalud.es - Ciudadanía - Más información - Prevención de enfermedades - Recomendaciones - Prueba del talón.

TARJETA DE TOMA DE MUESTRAS

PROGRAMA DE RESGUARDO PARA LOS PADRES		PROGRAMA DE RESGUARDO PARA LOS PADRES	
 SERVICIO DE SALUD PRINCIPADO DE ASTURIAS Programa de detección precoz de enfermedades endocrino metabólicas en periodo neonatal del Principado de Asturias TODOS LOS DATOS REQUERIDOS SON DE OBLIGADA CUMPLIMENTACIÓN. EN MAYÚSCULAS  Conservatorio de Asturias CONSEJERÍA DE SANIDAD DATOS DEL RECIÉN NACIDO APellidos: _____ FECHA Y HORA DE NACIMIENTO (dd/mm/aaaa; hh:mm) _____ CENTRO NACIMIENTO _____ SEMANAS DE GESTACIÓN _____ EMBARAZO MÚLTIPLE: NO ☐ SI ☐ ; GÉMELOS ☐ TRILLIZOS ☐ CUATRILLIZOS O MÁS ☐ ; MONOZIGOTOS: NO ☐ SI ☐ ALIMENTACIÓN: MATERNA ☐ ARTIFICIAL ☐ MIXTA ☐ PARENTERAL ☐ ; INICIO ALIMENTACIÓN: _____ horas de vida INGRESO EN UCI NEONATAL: NO ☐ SI ☐ ; MOTIVO DE INGRESO: _____ FECHA Y HORA TOMA DE MUESTRAS (dd/mm/aaaa; hh:mm) _____ TOMA DE MUESTRA INICIAL (1º) ☐ CONFIRMATORIA (2º) ☐ DATOS DE LA MADRE _____ NOMBRE: _____ FECHA NACIMIENTO DE LA MADRE (dd/mm/aaaa; hh:mm) _____ DIRECCIÓN POSTAL CALLE _____ Nº _____ PISO _____ C.P. _____ POBLACIÓN _____ TELÉFONOS DE CONTACTO: _____ / _____ E-MAIL: _____ DATOS DEL SOLICITANTE RESPONSABLE _____ TELÉFONO DE CONTACTO: _____ MÉDICO _____ SERVICIO / CENTRO: _____ / _____ Nº 14010001 PROGRAMA DE RESGUARDO PARA LOS PADRES Conservatorio de Asturias CONSEJERÍA DE SANIDAD		 SERVICIO DE SALUD PRINCIPADO DE ASTURIAS Programa de detección precoz de enfermedades endocrino metabólicas en periodo neonatal del Principado de Asturias  Conservatorio de Asturias CONSEJERÍA DE SANIDAD HUCA Área de Cribado Neonatal Servicio de Bioquímica Clínica / AGC Laboratorio de Medicina Teléfono : 985 108 000 - Ext.: 38696 Avd. Roma s/n. 33011 Oviedo Nº 14010001 PROGRAMA DE RESGUARDO PARA LOS PADRES Conservatorio de Asturias CONSEJERÍA DE SANIDAD	
Conservatorio de Asturias CONSEJERÍA DE SANIDAD		Conservatorio de Asturias CONSEJERÍA DE SANIDAD	

DOCUMENTO 3:

MODELO DE INFORME DE RESULTADOS SIN PATOLOGÍA, PARA LOS PADRES

Programa de detección precoz de enfermedades endocrino metabólicas en periodo neonatal del Principado de Asturias

Área de Cribado Neonatal - Ext *xxxxx*
Servicio de Bioquímica Clínica / AGC Laboratorio de Medicina
HUCA Avda. Roma, s/n. 33011 Oviedo

Datos del recién nacido

Apellidos: *Apellido1 Apellido2* Nombre: *Nombre*

Fecha Nacimiento *dd/mm/aaaa* NHC: *1111111111*

Sexo: *varón/mujer* Edad Gestacional: *xx* Semanas

Peso: *xxxx* gramos Edad Inicio alimentación *xx* horas de vida

Centro Nacimiento: *Nombre del centro*

Datos de la muestra

Número de petición: *1111111111* Tipo de muestra: *sangre de talón*

Fecha Toma de muestra: *dd/mm/aaaa* Fecha Recepción de muestra: *dd/mm/aaaa*

Informe de resultados

Los análisis del cribado neonatal en sangre impregnada en papel indican **RESULTADO NORMAL**.

Prueba*	Resultado	Valor de referencia
TSH	NORMAL	< 10 µU/mL
Phe, Phe/Tyr	NORMAL	< 2.5 mg/dL, < 2.5
Panel acilcarnitinas	NORMAL	
Tripsinógeno inmunorreactivo	NORMAL	< 65 ng/mL (< 40 en muestra de verificación)

*Análisis para la detección precoz de: Hipotiroidismo congénito, Fenilcetonuria, Fibrosis quística, Acidemia glutárica de tipo I, Déficit de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCAD) y Déficit de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)

Validado por *Facultativo responsable*

Datos de envío

Nombre y Apellidos de la madre: *Nombre Apellido1 Apellido2*

Calle *Nombre de la calle* Nº *nn* Piso *pp* letra *ll*

C.P. *11111* Población *Ciudad*

DOCUMENTO 4

MODELO DE INFORME DE RESULTADOS ALTERADOS PARA LAS UNIDADES CLÍNICAS Y LA Hª Cª

Programa de detección precoz de enfermedades endocrino metabólicas en periodo neonatal del Principado de Asturias

Área de Cribado Neonatal - Ext *xxxxx*
Servicio de Bioquímica Clínica / AGC Laboratorio de Medicina
HUCA Avda. Roma, s/n. 33011 Oviedo

Datos del recién nacido

Apellidos: *Apellido1 Apellido2* Nombre: *Nombre*

Fecha Nacimiento *dd/mm/aaaa* NHC: *1111111111*

Sexo: *varón/mujer* Edad Gestacional: *xx* Semanas

Peso: *xxxx* gramos Edad Inicio alimentación *xx* horas de vida

Centro Nacimiento: *Nombre del centro*

Datos de la muestra

Número de petición: *1111111111* Tipo de muestra: *sangre de talón*

Fecha Toma de muestra: *dd/mm/aaaa* Fecha Recepción de muestra: *dd/mm/aaaa*

Informe de resultados

Los análisis del cribado neonatal en sangre impregnada en papel indican RESULTADO NORMAL.

Prueba*	Resultado	Valor de referencia
TSH	REQUIERE ESTUDIO	< 10 µU/mL
Phe, Phe/Tyr	REQUIERE ESTUDIO	< 2.5 mg/dL, < 2.5
Panel acilcarnitinas	REQUIERE ESTUDIO	
Tripsinógeno inmunorreactivo	REQUIERE ESTUDIO	< 65 ng/mL (< 40 en 2ª muestra)

*Análisis para la detección precoz de: Hipotiroidismo congénito, Fenilcetonuria, Fibrosis quística, Acidemia glutárica de tipo I, Déficit de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCAD) y Déficit de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)

Validado por *Facultativo responsable*

Datos de envío

Nombre y Apellidos de la madre: *Nombre Apellido1 Apellido2*

Calle *Nombre de la calle* Nº *nn* Piso *pp* letra *ll*

C.P. *11111* Población *Ciudad*



DOCUMENTO 5**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO / RENUNCIA INFORMADO PARA EL ESTUDIO GENÉTICO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA****INFORMACIÓN:**

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria que se presenta aproximadamente en uno de cada 5.000 bebés recién nacidos. Afecta sobre todo al aparato digestivo y a los pulmones, y se manifiesta porque esos bebés no tienen una buena ganancia de peso, y padecen infecciones respiratorias frecuentes.

El diagnóstico a través del cribado neonatal, hace posible que los bebés con fibrosis quística sean tratados precozmente con una dieta de alto contenido energético, medicinas y fisioterapia respiratoria. Dicho tratamiento temprano le ayudará a vivir una vida más larga y saludable.

En los dos análisis de cribado neonatal realizado, su bebé presenta niveles alterados de un marcador de esta enfermedad. Esto no quiere decir que tenga la enfermedad, pero es necesario **realizar en la misma muestra de sangre, un estudio genético para confirmar o descartar los resultados de los dos primeros análisis**, además otras pruebas diagnósticas, para llegar al diagnóstico definitivo.

Se le informará de los datos genéticos de carácter personal, siempre que usted desee ser informado. Si no es así, únicamente se le suministrará la información necesaria para el seguimiento del tratamiento prescrito por el médico y aceptado por usted. Es posible que del estudio genético se obtengan otros hallazgos inesperados, que pueden tener trascendencia para el paciente. Debe hacer constar si desea o no ser informado, en el cuadro destinado a ese fin.

De acuerdo con lo establecido en la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, solicitamos su consentimiento para la realización del estudio genético mencionado.

DECLARO QUE:

He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

Se me ha comunicado que todos los datos genéticos que se generen de este estudio sólo serán utilizados con fines médicos y científicos, en beneficio del niño/a.

- He sido informado/a de que se preservará la confidencialidad de las muestras según las regulaciones éticas y legales vigentes.
- He sido informado/a de que el uso y manejo de estos datos, se hará siguiendo los principios recogidos en la LEY 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.
- He sido informado/a de que el análisis puede no ser concluyente para realizar el diagnóstico, debiendo realizar otras pruebas para ello.
- He sido informado/a de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.
- He sido informado por el médico Dr. D.....

Deseo ser informado/a de los datos derivados del estudio genético de Fibrosis quística	SI	NO
Deseo ser informado/a de otros datos genéticos de carácter personal que se obtengan del análisis genético	SI	NO

EN CONSECUENCIA, EN CALIDAD DE PADRE, MADRE, TUTOR, REPRESENTANTE LEGAL (tache lo que no proceda), **DOY MI CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR UNA PRUEBA GENÉTICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA.**

Nombre y dos apellidos del hijo/a o niño/a a quien representa legalmente:

.....
.....

En.....,

a.....de.....de.....

Firma del profesional sanitario
que informa

Firma de la madre, padre o
representante legal del niño/a

Fdo.: D/Dña.....
(Nombre y dos apellidos)

Profesión:.....

Colegiado Nº.....

Fdo.: D/Dña.....
(Nombre y dos apellidos)

Parentesco:.....

DNI:.....

REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO.....

En calidad de PADRE, MADRE, REPRESENTANTE LEGAL (tache lo que no proceda), del niño/a

..... **REVOCO EL**

CONSENTIMIENTO ANTERIORMENTE PRESTADO para realizar el análisis genético para el diagnóstico de
Fibrosis quística.

En....., a dede.....

Firma del profesional sanitario
que informa

Firma de la madre, padre o
representante legal del niño/a

Fdo.: D/Dña.....
(Nombre y dos apellidos)

Profesión:.....

Colegiado Nº.....

Fdo.: D/Dña.....
(Nombre y dos apellidos)

Parentesco:.....

DNI:.....

DOCUMENTO 6:

INFORME DE RESULTADOS DE LA CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA E INICIO DE TRATAMIENTO

Programa de detección precoz de enfermedades endocrino metabólicas en periodo neonatal del Principado de Asturias

Datos del recién nacido NHC: _____, Centro Sanitario: *Nombre del centro*

Apellidos: *Apellido1 Apellido2* Nombre: *Nombre*

Fecha Nacimiento *dd/mm/aaaa* Sexo: *varón/mujer*

Informe de resultados

Fecha de la 1ª consulta para confirmación diagnóstica: *dd/mm/aaaa*

Fecha del diagnóstico: *dd/mm/aaaa*

Fecha de inicio del tratamiento: *dd/mm/aaaa*

Reevaluación diagnóstica prevista: *SI, NO*, en caso positivo, fecha prevista:

Diagnóstico / enfermedad (según lista de definiciones de caso al dorso):

En el momento de la localización del caso, ¿estaba ingresado o había consultado por síntomas clínicos relacionados con la enfermedad?:

¿Está el niño en seguimiento?: *SI, NO*

Unidad que realiza el seguimiento clínico. (Hospital, Servicio y Unidad del mismo, donde se realiza el seguimiento del caso):

Fecha de fallecimiento por causa compatible con el diagnóstico realizado (enfermedad endocrino-metabólica cribada):

En el caso de hipotiroidismo congénito ¿se ha realizado la reevaluación diagnóstica del niño a los 3 años de edad?. Diagnóstico definitivo: _____
(Este dato se recogerá a partir de los tres años del diagnóstico inicial).

Fecha y Firma:

Fecha del Informe: *dd/mm/aaaa*

Facultativo responsable (nombre y apellidos y firma):

Definiciones de Caso:

HC:



Caso de Hipotiroidismo Congénito Primario Permanente: TSH ↑ para su edad, con FT4 ↓ ó normal para su edad, confirmado tras la reevaluación diagnóstica a los 3 años. Los casos con ectopia tiroidea demostrada por gammagrafía tiroidea, no necesitan ser reevaluados.

Caso de Hipotiroidismo pendiente de reevaluación: TSH ↑ para su edad en suero, con FT4 ↓ ó normal para su edad, a quien se prescribe tratamiento, a la espera de la reevaluación diagnóstica a los 3 años.

Caso de Hipotiroidismo transitorio: TSH y FT4 normales para su edad en el momento de la reevaluación diagnóstica a los 3 años, tras haber sido diagnosticado un Hipotiroidismo pendiente de reevaluación.

Caso de Hipertirotropinemia transitoria (Falso positivo del proceso de cribado): RN con test de cribado positivo según los criterios establecidos, que en el momento de la confirmación diagnóstica presenta valores en sangre periférica de TSH < 10 µU/mL, con FT4 > 1 ng/dL.

FQ:

Caso confirmado de FQ:

- Cloro en sudor ≥ 60 mmol/L en 2 determinaciones, junto con 1 ó 2 mutaciones del gen CFTR en cromosomas diferentes. Si se encuentran 2 mutaciones no hace falta repetir el TS.
- Dos mutaciones del gen CFTR, en cromosomas diferentes, junto con cloro en sudor entre 30-59, en dos determinaciones.

Caso probable de FQ a seguimiento (situación temporal hasta diagnóstico definitivo)

- Cloro en sudor ≥ 60 mmol/L en 2 determinaciones, sin mutaciones tras secuenciación completa del gen CFTR.
- Dos mutaciones del gen CFTR en dos cromosomas diferentes, junto con cloro en sudor < 30 en dos determinaciones.

Caso dudoso de FQ a seguimiento (situación temporal hasta el diagnóstico definitivo): Cloro en sudor entre 30-59 en 2 determinaciones + 1 mutación ó sin mutaciones tras secuenciación completa del gen.

Portador de FQ: Cloro en sudor < 30 mmol/L + 1 mutación del gen CFTR

PKU:

Caso confirmado de PKU: Concentración persistente de Phe en sangre ≥ 6 mg/dL, con Phe/Tyr ≥ 2,5, con detección de una mutación compatible en el gen de la PAH.

Caso confirmado de HFEN benigna: Concentración persistente de Phe en sangre ≥ 2,5 y < 6 mg/dL, con Phe/Tyr ≥ 2,5, con detección de una mutación compatible en el gen de la PAH.

Caso confirmado de Hiperfenilalaninemia por defecto del cofactor BH4: Concentración persistente de Phe ≥ 2,5 mg/dL, con demostración de déficit de BH4 mediante pruebas específicas.

Caso confirmado de Hiperfenilalaninemia por deficiencia de DHPR: Concentración persistente de Phe ≥ 2,5 mg/dL, con demostración de déficit de DHPR mediante pruebas específicas.

Caso de Hiperfenilalaninemia transitoria: Caso con Phe en sangre ≥ 2,5 mg/dL en el momento de la confirmación diagnóstica, que ha normalizado sus niveles de Phe, y/o ha sido diagnosticado de otra patología.

Caso de Hiperfenilalaninemia a estudio: Concentración de Phe en sangre ≥ 2,5 mg/dL, pendiente de estudios de confirmación (situación temporal hasta el diagnóstico definitivo).

Caso de Hiperfenilalaninemia a tratamiento: Concentración de Phe en sangre ≥ 6 mg/dL, con Phe/Tyr ≥ 2,5, pendiente de confirmación diagnóstica (situación temporal hasta el diagnóstico definitivo).

MCAD:

Caso probable de MCAD a tratamiento: Aquel paciente en el que se detecten concentraciones elevadas de C8 en plasma y concentraciones de hexanoilglicina en orina elevadas (situación temporal hasta el diagnóstico definitivo).

Caso de MCAD confirmado: paciente en el que demuestre una mutación del gen responsable del déficit enzimático.

LCHAD:

Caso probable de LCHAD a tratamiento: Aquel paciente en el que se un perfil de acilcarnitinas en plasma y de ácidos orgánicos en orina compatible (situación temporal hasta el diagnóstico definitivo).

Caso de deficiencia aislada de LCHAD confirmado: Demostración de una mutación del gen responsable del déficit enzimático.

Caso de alteración del enzima TFP confirmado: Demostración de una mutación genética que afecta a la proteína trifuncional (TFP, MTP en inglés) en cualquiera de sus formas, responsable del déficit enzimático (incluye el déficit aislado de LCHAD).

GA-I:

Caso probable de GA-I a tratamiento: Aquel paciente en el que se detecten concentraciones elevadas de C5-DC en plasma y orina y/o 3OHglutárico en orina (situación temporal hasta el diagnóstico definitivo).

Caso probable de GA-I confirmado: paciente en el que demuestre una mutación del gen responsable del déficit enzimático.



ANEXOS

ANEXO I. Criterios éticos para la organización del cribado neonatal. Conclusiones del informe de la comisión asesora de bioética del Principado de Asturias (CABéPA). *El informe completo está disponible en [Astursalud/Informes CABéPA](#)*

Consideraciones acerca de la obtención de consentimiento informado:

A la hora de evaluar cómo obtener el consentimiento informado un elemento clave a considerar es si las enfermedades objeto del cribado son o no tratables o prevenibles. En el caso de enfermedades no tratables o no prevenibles, o cuando los beneficios sean escasos o inciertos, el consentimiento se obtendrá siempre por escrito. En el caso de enfermedades tratables o prevenibles y cuando el programa de cribado forme parte de la práctica habitual, tal y como ocurre con el cribado neonatal, el consentimiento explícito puede no ser requerido, siempre y cuando se garantice que la participación esté precedida, con la suficiente antelación, de una información adecuada, de tal manera que se garantice el respeto a la participación informada y voluntaria.

No obstante, en el caso que se vayan a realizar estudios genéticos es obligado, según la Ley 14/2007, de investigación biomédica¹⁸, la obtención del consentimiento informado por escrito.

Por tanto, dada la estrategia de cribado neonatal adoptada en Asturias, en la que el estudio genético se limitará a aquellos casos en que haya que solicitar una segunda muestra para estudio de sospecha de fibrosis quística, solo sería imprescindible la solicitud de consentimiento informado específico por escrito en estos casos.

Conclusiones:

En resumen, consideramos que es fundamental tener en cuenta lo siguiente:

1. Impartir formación general acerca del cribado neonatal ampliado que se va a poner en marcha a todos profesionales sanitarios implicados en la atención a gestantes y a recién nacidos en Asturias.
2. Elaboración de una hoja de información, en términos comprensibles, dirigida a la población y que de forma específica sea entregada a las gestantes, durante las consultas prenatales, ofreciendo la oportunidad de ampliar información si se requiere.
3. Reconocer la voluntariedad de las pruebas de cribado neonatal. Dado que la conocida “prueba del talón” está introducida en la práctica clínica habitual de nuestro sistema sanitario, tanto en maternidades públicas como en privadas, continuar con el consentimiento implícito actual. Si los padres se niegan a someter al cribado neonatal a sus hijos, después de una información detallada, resolviendo sus dudas de forma personalizada, no se realizará dejando constancia en la historia clínica del proceso de información y del rechazo a la prueba.
4. En los casos positivos de la determinación de Tripsinógeno inmunoreactivo en 1ª muestra, en que sea necesario solicitar una segunda muestra, la cual si resulta también positiva, se empleará para determinación de ADN para Fibrosis quística, se solicitará consentimiento informado en un documento escrito elaborado específicamente para tal fin.
5. Especificar la posibilidad de hallazgo de situación de heterocigosis para las mutaciones causantes de fibrosis quística, permitiéndoles decidir si desean ser informados o no.
6. Asegurar el acceso al consejo genético personalizado para aquellos casos que precisen estudio genético.

ANEXO II. Descripción de las enfermedades a cribar

(Adaptado del documento de consenso AECOM, SEQC, SEIM 2009¹)

Hipotiroidismo congénito (HC)

Nombre de la enfermedad: Hipotiroidismo Congénito

Tipo de deficiencia o trastorno metabólico: alteración del sistema endocrino, insuficiencia tiroidea.

Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones:

Sexo femenino > sexo masculino (2:1)

- En Asturias: 1: 2.845 (Fuente: Cribado neonatal P.A. 2008-2012)
- En España: 1:2344. AECNE España 1993-2012, detección 1:2124; HC confirmado 1:2.496; HC transitorio: 1:14.225)

Tipo de herencia: En algún caso autosómica recesiva; la mayor parte son casos esporádicos.

Síntomas clínicos en niños no tratados: Retraso mental grave, retraso de crecimiento y nanismo, macroglosia, hernia umbilical, pelo ralo, piel seca.

Tratamiento:

El tratamiento precoz de la enfermedad evita las lesiones del sistema nervioso central y permite un desarrollo físico y neurológico del niño o niña totalmente normal.

Se iniciará con Levotiroxina sódica sintética (LT4) por vía oral, en dosis única diaria, unos 30 mn. antes de la toma de alimento para no interferir en su absorción. Dosis inicial: 10-15 µg/kg. y día.

La dosis inicial adecuada es aquella que permite normalizar y elevar lo mas rápidamente posible (1-2 semanas) el nivel de FT4. La FT4 debe estar en la mitad superior de los valores normales para la edad a los 15 días de iniciar el tratamiento, y la TSH es deseable que se normalice para su edad al mes de comenzar el tratamiento. Las extracciones deben realizarse antes de la toma de medicación del día (o al menos 4 horas después de la última dosis).

En general, con valores de TSH ≥ 20 mU/L en sangre seca, el tratamiento debe iniciarse inmediatamente (o con una demora no superior a 24 horas), a la espera de los resultados de las pruebas hormonales en suero. Asimismo con valores en suero de TSH ≥ 10 mU/L + FT4 ≤ 1 ng/dL, también se iniciará el tratamiento inmediatamente, sin esperar los resultados complementarios. **EN GENERAL, EL TRATAMIENTO DE LA SOSPECHA DE HC CONSTITUYE UNA URGENCIA.**

En caso de que el hipotiroidismo no sea debido a ectopia o agenesia, o no se pueda confirmar mediante gammagrafía tiroidea la existencia de una de éstas situaciones, es necesaria la reevaluación del paciente a los tres años de vida, edad en la que ya no hay riesgo de daño cerebral si se retira el tratamiento. Tras la reevaluación se establecerá el diagnóstico definitivo de hipotiroidismo permanente.

Fibrosis quística (FQ)

Nombre de la enfermedad: Fibrosis quística. Mucoviscidosis.

Gen: CFTR, *Locus:* 7q31, *Tipo de herencia:* Autosómica recesiva. *OMIM:* 219700

Tipo de deficiencia o trastorno metabólico: alteración del transporte iónico de membrana.

Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones:

- En España 1:3449.
- La mayor prevalencia se encuentra en la raza caucasiana.

Patogenia: La disfunción o ausencia de la proteína CFTR tiene como consecuencia un trastorno en el funcionamiento de los canales de cloro de las células epiteliales, con alteración en el transporte de sal y agua que ocasiona la producción de unas secreciones anormalmente viscosas, con menor contenido de agua, particularmente en el epitelio del sistema respiratorio, tracto digestivo y aparato reproductor.

Síntomas clínicos:

La clínica es muy variable, aunque centrada en los aparatos:

- a) respiratorio: infecciones bronco-pulmonares graves de repetición, con daño pulmonar progresivo que puede precisar trasplante.
- b) digestivo: principalmente esteatorrea que produce malnutrición importante
- c) reproductor: esterilidad masculina por obstrucción de los vasos deferentes

Tratamiento:

El tratamiento actual de la fibrosis quística es sintomático y está orientado a prevenir y/o tratar precozmente la infección respiratoria y los trastornos digestivos y nutricionales, según la afectación específica de cada paciente. En los pacientes con insuficiencia pancreática, se debe instaurar tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas y suplementación con vitaminas liposolubles, así como los suplementos necesarios para la corrección de cualquier deficiencia nutricional.

El drenaje de las secreciones respiratorias mediante fisioterapia es un pilar fundamental para la prevención del daño pulmonar, junto con la prevención, detección y tratamiento precoz de la infección respiratoria (vacunaciones, antibioterapia, etc...), la hidratación del epitelio respiratorio y la fluidificación de las secreciones administrando suero salino hipertónico y/o DNasa nebulizadas. De igual forma debe tratarse la obstrucción bronquial que pueden presentar, instaurando tratamiento con otros fármacos que pueden necesitarse si existe obstrucción bronquial, son los agonistas beta2 adrenérgicos y corticoesteroides inhalados.

Los pacientes deben tener sus propios aparatos de inhalación, y las familias deben conocer muy bien su manejo y estar familiarizadas con su uso. Además, deben recibir entrenamiento en las técnicas de fisioterapia respiratoria apropiadas a la edad, comprobando que son adecuadas antes de que los padres asuman la responsabilidad completa sobre el tratamiento.

Es muy importante establecer un programa de educación y apoyo continuado a la familia, y al paciente cuando sea suficientemente mayor, en torno a su enfermedad en conjunto, y en particular en relación con los aspectos de drenaje de secreciones respiratorias y necesidades nutricionales, haciendo hincapié en la eficacia de la prevención, o al menos en el retraso de las complicaciones.

Debe favorecerse la discusión abierta dentro de la familia y con el equipo responsable de las terapias, sobre cómo convivir con la enfermedad.

Hay que reseñar el avance importante que ha supuesto la mejora en la terapia inhalada, que permite que los fármacos administrados se depositen directamente en el pulmón, así como la atención en Unidades multidisciplinarias que atienden los diversos aspectos de la enfermedad. Estos tratamientos han mejorado significativamente el pronóstico de los pacientes, y sobre todo su calidad de vida.

A todo ello hay que añadir que se están diseñando terapias para corregir la función de la proteína CFTR defectuosa, con resultados esperanzadores.

Fenilcetonuria (PKU) e Hiperfenilalaninemia (HFEN)

Nombre de la enfermedad: Hiperfenilalaninemia (HFEN) y Fenilcetonuria (PKU). Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa.

Gen: PAH; **Locus:** 12q24.1; **Tipo de herencia:** Autosómica recesiva. **OMIM:** 261600

Tipo de deficiencia o trastorno metabólico: Alteración del metabolismo de los aminoácidos.

Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones:

En conjunto, los trastornos de la fenilalanina, tienen una incidencia de 1:9201 en la población española. Por separado:

Formas moderadas y benignas de HFEN la tienen de 1:12422.

Formas graves (PKU) la tienen de 1:19747

Síntomas clínicos: depende de la forma de manifestación de PKU.

La clasificación de las distintas manifestaciones clínicas de esta enfermedad se basa en las concentraciones de fenilalanina (Phe) al diagnóstico y en la tolerancia a la Phe (cantidad de Phe de la dieta capaz de mantener las concentraciones plasmáticas del aminoácido dentro de un intervalo recomendado):

Tipo	Tolerancia de Phe en la dieta (mg/día)
PKU Grave o clásica	< 350
PKU Moderada	350 - 400
PKU Leve	400 - 600
HFEN	> 600

La forma grave o PKU clásica, no tratada, cursa con retraso mental y motor grave que no comienzan a ponerse de manifiesto hasta los 6 meses de vida. Otros síntomas son epilepsia, eccema, hiperactividad, rasgos psicóticos, automutilaciones y agresividad. Hay formas menos graves que cursan con disfunción cerebral: disminución de la capacidad de concentración, mal rendimiento escolar, etc., con las repercusiones psicológicas consiguientes.

Seguimiento y Tratamiento:

El tratamiento precoz de la enfermedad evita la aparición de secuelas neurológicas irreversibles.

Se basa en la administración de por vida de una dieta controlada en proteínas de alto valor biológico. Las cantidades toleradas por cada paciente son diferentes en función de las mutaciones del gen PAH de la que sean portadores. Los requerimientos diarios de PHE se completarán mediante una fórmula

especial exenta en PHE. Los enfermos necesitan seguimiento frecuente de su desarrollo, estado nutricional y crecimiento, con controles analíticos para ajustar su dieta.

Controles clínicos y analíticos (PKU)	0-6 meses	6-12 meses	12-14 meses	>2años
Niveles Phe	semanal	quincenal	mensual	mensual
Control analítico	diagnóstico	anual	anual	anual
Control clínico	mensual	mensual	trimestral	semestral
Control neurológico	Cada 2-3 años			

Algunos pacientes responden adecuadamente a tratamiento con un análogo sintético de BH₄, la saproterina. Existen actualmente otras opciones terapéuticas como es el uso de aminoácidos neutros de alto peso molecular, aunque sus indicaciones no están totalmente definidas. En circunstancias intercurrentes en las que se produce una disminución de la ingesta y un aumento de los requerimientos, se debe instaurar un tratamiento específico en el que se restrinja la ingesta de proteínas de alto valor biológico y se suplemente la dieta con polímeros de glucosa para inducir anabolismo.

Deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCAD)

(Trastorno de la β -oxidación de ácidos grasos (β -OAG))

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)

Gen: MCAD; *Locus:* 1p31; *Tipo de herencia:* Autosómica recesiva. *OMIM:* 201450

Tipo de deficiencia o trastorno metabólico: alteración de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.

Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones: Incidencia estimada entre 1:3000 y 1:17000. Presente sobre todo en la raza caucásica, con un número elevado de portadores en el norte de Europa. En Galicia 1:11333.

Síntomas clínicos:

Los signos y síntomas clásicos incluyen vómitos y letargia, que podrían progresar rápidamente hacia el coma o crisis convulsivas, y posteriormente al colapso cardiorrespiratorio y muerte. En ocasiones existe una hepatomegalia grasa con pruebas de función hepática anormales (elevación de las transaminasas, urea, amonio, alteraciones en los factores de coagulación).

Durante los episodios agudos de la enfermedad suele haber hipoglucemia con concentraciones plasmáticas y urinarias de cetonas inadecuadamente bajas; sin embargo, aunque la hipoglucemia hipocetósica es un hallazgo común, la producción de cuerpos cetónicos podría ser normal en episodios de descompensación, por lo que el hallazgo de una hipoglucemia con cetonuria no debería excluir el diagnóstico de MCAD.

Seguimiento y Tratamiento:

El diagnóstico precoz permite el manejo adecuado de las situaciones de riesgo, evitando las complicaciones asociadas a la enfermedad, con pronóstico muy bueno y desarrollo normal.

El tratamiento se basa en evitar el catabolismo de las grasas. Se debe evitar el ayuno prolongado, para lo que los pacientes deberán recibir tomas de alimento tanto más frecuentes cuanto menor sea su edad. A partir de los 8 meses de edad puede ser de utilidad la administración de almidón crudo de

maíz a mitad de la noche. La dieta deberá ser rica en hidratos de carbono y restringida en grasas, las cuales no deberán superar el 30% del total calórico de la misma.

En esta enfermedad está absolutamente contraindicado el uso de triglicéridos de cadena media (TCM). Con frecuencia se deberá suplementar a estos pacientes con carnitina oral.

Deficiencia de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)

(Trastornos de la β -oxidación de ácidos grasos (β -OAG))

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD).

Gen: HADHA; *Locus:* 2p23; *Tipo de herencia:* Autosómica recesiva. *OMIM:* 600890

Tipo de deficiencia o trastorno metabólico: alteración de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.

Incidencia de la enfermedad / Prevalencia en poblaciones: Incidencia estimada: mayor de 1:75000.

En Galicia: 1:34000.

Síntomas clínicos: Hipoglucemia hipocetósica, acidosis metabólica, disfunción hepática (Reye-like), cardiomiopatía, derrame pericárdico, debilidad muscular. Posible muerte súbita. Síndrome de HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y descenso de plaquetas) en madres.

Seguimiento y Tratamiento:

El tratamiento precoz trata de evitar secuelas irreversibles en los pacientes. Se basa en evitar el catabolismo de las grasas. Se debe evitar el ayuno prolongado, para lo que los pacientes deberán recibir tomas de alimento tanto más frecuentes cuanto menor sea su edad. A partir de los 8 meses de edad puede ser de utilidad la administración de almidón crudo de maíz a mitad de la noche. La dieta deberá ser rica en hidratos de carbono y restringida en grasas, las cuales no deberán superar el 30% del total calórico de la misma.

En esta enfermedad los triglicéridos de cadena media (TCM) deben aportar el 40-60% de la energía procedente de las grasas. Al estar limitado el consumo de ácidos grasos de cadena larga, estos pacientes están en riesgo de presentar una deficiencia de ácidos grasos esenciales, por lo que sus niveles deberán ser monitorizados y en ocasiones se deberá recurrir a suplementos con ácido docosahexaenoico (DHA). Por el contrario, no se suplementará a estos pacientes con carnitina oral salvo que sus niveles plasmáticos estén disminuidos.

Aciduria glutárica tipo I (GA-I)

Nombre de la enfermedad: Aciduria glutárica tipo I (Deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa).

Gen: GCDH; *Locus:* 19p13.2; *Tipo de herencia:* Autosómica recesiva. *OMIM:* 231670

Tipo de deficiencia o trastorno metabólico: Alteración del metabolismo de los ácidos orgánicos.

Incidencia de la enfermedad/Prevalencia en poblaciones: Incidencia estimada menor de 1/75000. Las poblaciones con más prevalencia son la Comunidad Amish, los indios Oji-Cree de Canadá y la irlandesa. En Galicia 1:34.000.

Síntomas clínicos: Afectación grave del desarrollo neurológico tras crisis encefalopática generalmente por fiebre, vacunaciones o intervenciones quirúrgicas. Daño agudo bilateral estriatal, trastornos del

movimiento como distonía y espasticidad y ataxia. Bioquímicamente, se definen dos subgrupos de pacientes, bajos o altos excretores, según los niveles de ácido glutámico en orina:

- bajos excretores : [ác glutámico] < 100 mmol/mol Crea.
- altos excretores : [ác glutámico] > 100 mmol/mol Crea.

Seguimiento y Tratamiento:

El objetivo del tratamiento precoz es promover el crecimiento y desarrollo normales y reducir el riesgo de crisis encefálicas.

Se basa en la restricción de los aminoácidos esenciales lisina (Lys) y triptófano (Trp), mediante la administración de productos especiales exentos de estos aminoácidos hasta los 6 años de edad. A partir de entonces, se podría utilizar una dieta controlada en proteínas, sin necesidad de suplementos especiales, aunque se sugiere continuar con los mismos para evitar malnutrición y problemas con la alimentación.



GLOSARIO DE TÉRMINOS.

*Adaptado del Sistema de Información del Programa poblacional de Cribado neonatal del SNS.
Grupo estratégico de la Comisión de Salud Pública 20/03/14 ⁸.*

Muestra válida: Muestra adecuada para el cribado neonatal, que cumple con los requisitos especificados por el programa para poder ser analizada.

Muestra no válida: Muestra inadecuada para el cribado neonatal (no es apta para ser analizada). Una muestra puede ser no válida por ser muestra insuficiente, estar rayada, sobresaturada, mala impregnación, con coágulos, estratificada, etc.

Toda muestra no válida requiere una nueva toma de muestra.

Proceso de cribado (neonatal): Conjunto de procedimientos analíticos realizados sobre el neonato, para determinar la presencia o la cantidad de un determinado constituyente y detectar aquellos con riesgo suficientemente elevado de padecer una determinada condición que justifique acciones posteriores de seguimiento y procedimientos de pruebas diagnósticas. Incluye las pruebas realizadas sobre la primera muestra (prueba de cribado) y las que se puedan realizar sobre una nueva muestra solicitada por un resultado dudoso, antes de iniciar acciones de seguimiento o procedimiento de confirmación diagnóstica⁸.

Prueba de cribado: Conjunto de procedimientos analíticos realizados sobre la primera muestra de un niño o niña, a efectos de la evaluación de indicadores del Programa. Incluye todos los test que se realizan sobre la muestra inicial, antes de solicitar una nueva muestra por sospecha (no se incluye las segundas muestras solicitadas por “muestra no válida”) o antes de ponerse en contacto con los padres o tutores por posible patología).

Programa de cribado: La Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública¹⁰ lo define como aquellas actividades orientadas a la detección precoz de la enfermedad, su diagnóstico y tratamiento temprano, que se ofrecen activamente al conjunto de la población susceptible de padecer la enfermedad, aunque no tenga síntomas ni haya demandado ayuda médica.

Programa de cribado neonatal (de enfermedades endocrino-metabólicas): Conjunto de actuaciones de salud pública orientadas a la detección precoz, diagnóstico y tratamiento temprano de los recién nacidos afectados de aquellas enfermedades congénitas que cumplen los criterios establecidos para formar parte de un programa de cribado. La intervención sanitaria adecuada, en el momento oportuno, reduce la morbilidad, la mortalidad y las discapacidades asociadas a dichas enfermedades. El programa lo integran los hospitales con maternidad, el laboratorio o centro de cribado y las unidades clínicas donde se realiza el diagnóstico confirmatorio y seguimiento de los bebés diagnosticados. El concepto de programa es global. Es la integración de todas las partes implicadas coordinadas desde Salud Pública.

Enfermedades endocrino-metabólicas: Se denominan metabolopatías, errores congénitos del metabolismo (ECM) o enfermedades endocrino metabólicas, a un grupo vasto, diverso y heterogéneo de trastornos bioquímicos causados por mutaciones en el ADN que se heredan mayoritariamente en forma autosómica recesiva. La falta de un diagnóstico y tratamiento precoz puede comprometer, gravemente, la vida y/o el desarrollo intelectual de las personas afectadas debido a la importante presencia de síntomas neurológicos en muchas ocasiones. Si bien la incidencia de cada uno de los trastornos es baja, su impacto global es notable desde la perspectiva de Salud Pública.

Resultado válido: Resultado positivo, negativo o dudoso de la prueba de cribado. El resultado dudoso es también un resultado válido.

Resultado dudoso: resultado de la prueba de cribado que requiere la solicitud de una nueva muestra para confirmar o descartar la sospecha.

Resultado positivo: Resultado de la prueba de cribado con posible patología que requiera contacto con los padres o con los responsables asistenciales del RN.

Falso positivo: recién nacido con prueba de cribado positiva en el que tras las pruebas adicionales (nueva muestra de cribado o pruebas diagnósticas), no se confirma la enfermedad:

- Falso positivo sobre primera muestra (FP1): aquel con valor dudoso en la primera muestra (resultado superior al punto de corte) y que en su 2ª muestra solicitada, da un resultado dentro de límites de referencia.
- Falso positivo en el proceso de cribado (FP2): caso detectado (positivo) en el proceso de cribado y enviado a la Unidad Clínica de Seguimiento en el que no se confirma el diagnóstico por el que el laboratorio ha remitido el caso a esta Unidad.

Prueba diagnóstica: examen o procedimiento analítico utilizado para clasificar clínicamente los pacientes detectados por el centro de cribado.

Unidad clínica de seguimiento: servicio o unidad asistencial donde se realiza el diagnóstico confirmatorio, el tratamiento y el seguimiento de los casos de una patología o grupo de patologías detectados en el proceso de cribado neonatal.

Valor predictivo positivo: Probabilidad de que el recién nacido con resultado positivo en el proceso de cribado, tenga la enfermedad. El VPP es el % de casos con cribado positivo en los que se confirma el diagnóstico.

Caso (definiciones generales): niño/a que tras el proceso de cribado y posterior proceso de confirmación ha sido diagnosticado de la patología y se le aplica el tratamiento. Situaciones posibles:

Caso pendiente de confirmación diagnóstica definitiva: Situación temporal de un niño/a que recibe tratamiento preventivo, a la espera de confirmación diagnóstica definitiva, ya sean pruebas genéticas en algunas metabolopatías, reevaluación diagnóstica a los 3 años en el HC, o casos dudosos de FQ.

Caso confirmado: niño/a que tras el proceso de cribado y posterior proceso de confirmación ha sido diagnosticado de la enfermedad concreta, de manera definitiva.

Caso en seguimiento: Se entiende por caso (recién nacido) en seguimiento: todo caso positivo al que, tras el proceso de confirmación diagnóstica y/o de instauración del tratamiento, se le realiza una monitorización y evaluación periódicas con el objetivo de mejorar o alcanzar resultados en su salud. Este término incluye tanto los casos con diagnóstico confirmado, como aquellos que no tienen aún diagnóstico definitivo. Clasificación:

Caso confirmado en seguimiento: todo caso con diagnóstico de confirmación de enfermedad, al que se le realiza una monitorización y evaluación periódicas con el objetivo de mejorar o alcanzar resultados en su salud.

Caso pendiente de confirmación en seguimiento: todo caso con sospecha de enfermedad, al que se le realiza una monitorización y evaluación periódicas, a la espera de la confirmación diagnóstica definitiva o el descarte definitivo como enfermo.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

AC	Acilcarnitinas
AECOM	Asociación Española para el estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo.
AEP_SEIM	Asociación Española de Pediatría_Sociedad de Errores Innatos del Metabolismo.
AntiRTSH	Anticuerpos bloqueantes de la TSH
AntiTPO	Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea
AO	Acidos orgánicos
BH4	Cofactor tetrahidrobiopterina
CFTR	Proteína reguladora de la conductancia transmembrana de iones de cloro
DHPR	Dihidropterina reductasa.
EDTA	Sangre anticoagulada
FQ	Fibrosis Quística
FT4	Tiroxina, fracción libre
GA-I	Acidemia glutárica tipo I
GC/MS	Cromatografía de gases acoplada a Espectrometría de masas
GCDH	Enzima glutaril-CoA-deshidrogenasa
HC	Hipotiroidismo congénito
HFEN	Hiperfenilalaninemia
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HUCA	Hospital Universitario Central de Asturias
LCHAD	Deficiencia de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
MCAD	Deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media
MS/MS	Espectrometría de masas en tándem
PAH	Gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa
PKU	Fenilcetonuria
Phe	Fenilalanina
RN	Recién nacido o nacida
RNCE	Recién nacidos de características especiales: peso ≤ 1500 g, y/o procedentes de una gestación de ≤ 33 SG, y/o de una gestación múltiple (homocigotos) y/o enfermos críticos
SEQC	Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
Tg	Tioglobulina
TIR	Tripsinógeno inmunoreactivo
TS	Test del sudor
TSH	Tirotropina
Tyr	Tirosina
UCSI	Unidad Clínica de Seguimiento Inmediato
UFQ	Unidad Clínica de Fibrosis Quística



GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

CONSEJERÍA DE SANIDAD



GOBIERNO DEL
PRINCIPADO DE ASTURIAS

CONSEJERÍA DE SANIDAD



www.astursalud.es

