

DOCUMENTO DE CONSENSO PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA NOMENCLATURA, CLASIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE LAS ENFERMEDADES DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN PRUEBA DE TALÓN

Grupo de trabajo del Programa de cribado
neonatal de enfermedades congénitas en
prueba de talón 2026



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD



DOCUMENTO DE CONSENSO PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA NOMENCLATURA, CLASIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE LAS ENFERMEDADES DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN PRUEBA DE TALÓN

Elaboración del documento:

Grupo de Trabajo del Programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas en prueba de talón

MINISTERIO DE SANIDAD

Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud

Subdirección General de Promoción, Prevención y Equidad en Salud

Unidad de Programas de Cribado Poblacional

María Teresa Herrero Díez

Sonia Vicente Gutiérrez

Mónica López Rodríguez

Rosa Soledad Díaz García

COMUNIDADES Y CIUDADES AUTÓNOMAS

Comunidad Autónoma de Andalucía

Isabel Fernández Román

Carmen Delgado Pecellín

Raquel Yahyaoui Macías

Comunidad Autónoma de Aragón

Carmen Malo Aznar

Alicia del Cura Bilbao

Elena García González

Principado de Asturias

María Pedregal Álvarez

Belén Prieto García

Comunidad Autónoma de Canarias

Maria José García Mérida

Alejandra González Delgado

Jacobo Javier Villacampa Jiménez

Comunidad Autónoma de Cantabria

Begoña Porras González

Domingo González-Lamuño Leguina

Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha

José Ramón Martínez Fernández

María José Ruiz Pérez

Comunidad Autónoma de Castilla y León

María Teresa Jiménez López

María García López

Comunidad Autónoma de Cataluña

Blanca Prats Viedma

Judit García Villoria

Rosa María López Galera

Comunidad Autónoma de Extremadura

Mercedes García Reina

María José Macías Ortiz

Ciudad Autónoma de Melilla

Luisa Hermoso Castro

Comunidad Autónoma de Galicia

María Eugenia Vázquez Mosquera

Marta Piedelobo Cozar

Elisa Deben Tiscar

Comunidad Autónoma de Illes Balears

Celia Personat Labrador

Juan Robles Bauza

Montserrat Pons Rodríguez

Comunidad Autónoma de La Rioja

Yolanda Ruiz del Prado

Eva María Martínez Ochoa

Comunidad de Madrid

María Vicenta Labrador Cañadas

Elena Gullón Gutiérrez

Mirtha Maguiña Guzmán

Región de Murcia

Inmaculada González Gallego

Jose Maria Egea Mellado

Comunidad Foral de Navarra

María Ederra Sanz

Comunidad Autónoma del País Vasco

Jon Inaki Álvarez Uriarte

Nerea Ferrero Saiz

Comunitat Valenciana

Eva Molina Periz

Margarita Andeme Monsuy

Dolores Rausell Félix

Ciudad Autónoma de Ceuta

Ninoska Zulamith Lopez Berrios

Violeta Ramos

Isabel Espejo Pérez

Ministerio de Sanidad-INGESA

Teresa García Ortiz



SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo

María Luz Couce Pico

Sociedad Española de Epidemiología

Carmen Sánchez-Contador Escudero

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

Yolanda González Irazábal

Sociedad Española de Neurología Pediátrica (de Asociación Española de Pediatría)

Ana Camacho Salas

Mar García Romero

Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo (de Asociación Española de Pediatría)

Javier Adolfo de las Heras Montero

EXPERTO EXTERNO

Isidro Vitoria Miñana

ASOCIACIONES DE PACIENTES Y FAMILIARES

Federación española de Enfermedades Raras (FEDER)

Juan Carrión Tudela

Patricia Arias Torneiro

Isabel Motero Vázquez



Revisión del documento

Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública

MINISTERIO DE SANIDAD

Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud

Subdirección General de Promoción, Prevención y Equidad en Salud

Estefanía García Camiño

Unidad de Programas de Cribado Poblacional

Rosa Soledad Díaz García

Manuela Blanco Pérez

Laura Santos Rangel

Sonia Vicente Gutiérrez

Ana Fernández Jiménez

Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia

Subdirección General de Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Fondos de Compensación

María Luisa Vicente Saiz

COMUNIDADES Y CIUDADES AUTÓNOMAS

Comunidad Autónoma de Andalucía

Ignacio Sánchez-Barranco Vallejo

Comunidad Autónoma de Aragón

Carmen Malo Aznar

Alicia Del Cura Bilbao

Principado de Asturias

Matilde Sánchez Fernández

Comunidad Autónoma de Canarias

María José García Mérida

Mariola de la Vega Prieto

Comunidad Autónoma de Cantabria

Begoña Porras González

Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha

José Ramón Martínez Fernández

María José Ruiz Pérez

Comunidad Autónoma de Castilla y León

María Teresa Jiménez López

Comunidad Autónoma de Cataluña

Blanca Prats Viedma

Comunidad Autónoma de Extremadura

Mercedes García Reina

María José Macías Ortiz

Comunidad Autónoma de Galicia

Ángel Gómez Amorín

Comunidad Autónoma Illes Balears

Celia Personat Labrador

Guillem Artigues Vives

Comunidad Autónoma de La Rioja

Yolanda Ruiz del Prado

Eva María Martínez Ochoa

Comunidad de Madrid

María Vicenta Labrador Cañadas

Región de Murcia

María Rosa Ros Bullón

Comunidad Foral de Navarra

María Ederra Sanz

Comunidad Autónoma del País Vasco

Jon Iñaki Álvarez Uriarte

Comunitat Valenciana

Eva Molina Periz

Ciudad Autónoma de Ceuta

Isabel Espejo Pérez

Ciudad Autónoma de Melilla

Luisa Hermoso Castro

Ministerio de Sanidad-INGESA

Teresa García Ortiz

Aprobación del documento:

Ponencia de Cribado Poblacional: 19 de mayo de 2026

Comisión de Salud Pública: 16 de julio de 2026

La información contenida en este documento puede referenciarse en caso de utilización:

Referencia sugerida:

Grupo de Trabajo del Programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas en prueba de talón. Documento de consenso para la armonización de la nomenclatura, clasificación y evaluación de las enfermedades del programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas en prueba de talón. Ministerio de Sanidad, 2026.



ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	8
INTRODUCCIÓN	13
1. Antecedentes y justificación.....	13
2. Objetivo del documento.....	16
3. Metodología de trabajo.....	16
3.1. Grupo de trabajo	16
3.2. Metodología de trabajo.....	16
3.3. Elaboración del documento de consenso.....	18
3.4. Aprobación del documento	18
3.5. Procedimiento de revisión del documento	18
EVALUACIÓN DE ENFERMEDADES.....	19
DEFICIENCIA DE CARNITINA PALMITOIL TRANSFERASA TIPO I	21
DEFICIENCIA DE CARNITINA PALMITOIL TRANSFERASA TIPO II	24
DEFICIENCIA DE CARNITINA-ACILCARNITINA TRASLOCASA	28
DEFICIENCIA MÚLTIPLE DE ACIL-COA DESHIDROGENASA.....	32
DEFICIENCIA DE ARGINASA	37
DEFICIENCIA DE CITRINA	41
DEFICIENCIA DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA CORTA	45
DEFICIENCIA DE ISOBUTIRIL-COA DESHIDROGENASA.....	47
HIPERFENILALANINEMIA POR DEFICIENCIA DE FENILALANINA HIDROXILASA, TIROSINA HIDROXILASA Y TRIPTÓFANO HIDROXILASA.....	49
DEFECTOS EN LA BIOSÍNTESIS DEL COFACTOR BIOPTERINA	52
DEFECTOS EN LA REGENERACIÓN DEL COFACTOR BIOPTERINA	56
TIROSINEMIA TIPO II	60
TIROSINEMIA TIPO III	63
DEFICIENCIA DE 2-METILBUTIRIL-COA DESHIDROGENASA	66
ACIDEMIA GLUTÁRICA TIPO III.....	69
ACIDURIA 3-METILGLUTACÓNICA TIPO I	71
ACIDURIA 2-METIL-3-HIDROXIBUTÍRICA	74
OTRAS ACIDURIAS 3-METILGLUTACÓNICAS	76



HIPERMETIONINEMIA POR DEFICIENCIA DE MAT I/III	78
HIPERMETIONINEMIA POR DEFICIENCIA DE GLICINA-N-METILTRANSFERASA	82
DEFICIENCIA DE S-ADENOSIL-HOMOCISTEÍNA-HIDROLASA.....	85
HIPERMETIONINEMIA POR DEFICIENCIA DE ADENOSINA QUINASA	88
HOMOCISTINURIA POR DEFICIENCIA DE METILEN-TETRAHIDROFOLATO REDUCTASA ..	91
ACIDEMIA METILMALÓNICA POR DEFICIENCIA DE METILMALONIL-COA EPIMERASA ...	94
ACIDURIA MALÓNICA	97
ACIDURIA MALÓNICA COMBINADA CON METILMALÓNICA	100
DEFICIENCIA DE METILMALÓNICO SEMIALDEHIDO DESHIDROGENASA.....	104
OTRAS GALACTOSEMIAS NO GALT:	107
GALACTOSEMIA POR DEFICIENCIA DE GALACTOQUINASA	107
GALACTOSEMIA POR DEFICIENCIA DE GALACTOSA EPIMERASA	110
GALACTOSEMIA POR DEFICIENCIA DE GALACTOSA MUTAROTASA.....	113
OTRAS HEMOGLOBINOPATÍAS.....	116
BETA-TALASEMIA (BETATAL)	116
ALFA-TALASEMIA: algunos tipos como la enfermedad de hemoglobina H, síndrome de alfa talasemia-discapacidad intelectual ligado al cromosoma X.....	119
DEFICIENCIA DE MALEILACETATOACETATO ISOMERASA	123
HIPERVALINEMIA Y HIPERLEUCINA-ISOLEUCINEMIA	126
DEFICIENCIA DE QUINASA DE CETOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA	129
DEFICIENCIA DE CARBAMOIL-FOSFATO SINTETASA I.....	132
DEFICIENCIA DE N-ACETILGLUTAMATO SINTETASA	135
DEFICIENCIA DE ORNITINA TRANSCARBAMILASA.....	138
DEFICIENCIA DE ANHIDRASA CARBÓNICA VA	141
SÍNDROME DE LEIGH POR MUTACIONES EN MT-ATP6.....	144
DEFICIENCIA DE PIRUVATO CARBOXILASA.....	149
DEFICIENCIA DE DIHIDROLIPOAMIDA DESHIDROGENASA	153
LISINURIA CON INTOLERANCIA A LAS PROTEÍNAS	158
SÍNDROME DE DEPLECIÓN DEL ADN MITOCONDRIAL 5, FORMA ENCEFALOMIOPATÍA CON ACIDURIA METILMALÓNICA	161
SÍNDROME DE DEPLECIÓN DEL ADN MITOCONDRIAL 9, FORMA ENCEFALOMIOPATÍA CON ACIDURIA METILMALÓNICA	163
ACIDURIA FORMIMINOGLUTÁMICA.....	165
ENCEFALOPATÍA ETILMALÓNICA.....	167

ACIDURIA 3-HIDROXI-ISOBUTÍRICA	170
DEFICIENCIA DE 3-HIDROXI-ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA CORTA	173
DEFICIENCIA DE COENZIMA A SINTASA	176
DEFICIENCIA DE 2,4 DIENOIL-COA REDUCTASA	178
OTRAS ENFERMEDADES PEROXISOMALES NO ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL CROMOSOMA X (X-ALD)	180
OTRAS INMUNODEFICIENCIAS, NO INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE (IDCG)	184
DEFICIENCIA DE BETA-CETOTIOLASA	187
GALACTOSEMIA POR DEFICIENCIA DE GALACTOSA-1-FOSFATO URIDILTRANSFERASA.	190
CITRULINEMIA TIPO I	193
DEFICIENCIA DE 3-METILCROTONIL-COA CARBOXILASA	196
DEFICIENCIA DE LA PROTEÍNA TRIFUNCIONAL MITOCONDRIAL	199
ACIDURIA ARGINOSUCCÍNICA	202
DEFICIENCIA DE HOLOCARBOXILASA SINTETASA	206
ENFERMEDAD DE POMPE	208
MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I	211
BIBLIOGRAFÍA.....	213
ANEXO 1: Estado de situación de las enfermedades del PCN-PT 2025	214
ANEXO 2: Resultados de consenso por panel de expertos	218
ANEXO 3: Panel de genes en proceso de cribado de inmunodeficiencia combinada grave ..	219



ABREVIATURAS

2M3HBA: Aciduria 2-metil-3-hidroxibutírica / Deficiencia de 2-metil-3-hidroxibutiril-CoA deshidrogenasa

2MBG: 2-Metilbutirilglicinuria / Deficiencia de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa

3MCCD: Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa

3MG: Aciduria 3-metilglutacónica tipo I / Deficiencia de 3-metilglutaconil-CoA hidratasa

ACOSD: Deficiencia de Coenzima A Sintasa

ADNmt5: Depleción ADN mitocondrial forma encefalomiopatía con aciduria metilmalónica)

ADNmt9: Depleción ADN mitocondrial forma encefalomiopatía con aciduria metilmalónica)

AECOM: Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo

AF: Anemia falciforme

Alfa-TAL: Alfa talasemia

AME: Atrofia medular espinal

ARGD: Deficiencia de arginasa

ASLD: Aciduria argininosuccínica

BCKDKD: Deficiencia de quinasa de cetoácidos de cadena ramificada

BD: Deficiencia de biotinidasa

Beta-TAL: Beta-talasemia

CA: Comunidad autónoma

CACTD: Deficiencia de carnitina -acilcarnitina traslocasa

CCAA: Comunidades autónomas

CIT-I: Citrulinemia tipo I

CIT-II // CITD: Deficiencia de citrina (citrulinemia tipo II y colestasis intrahepática neonatal por deficiencia de citrina)

CmaMMA: Aciduria malónica combinada con metilmalónica



CPSD-I: Deficiencia de carbamil-fosfato sintetasa

CPTD-I: Déficit de carnitin palmitoil transferasa tipo I

CPTD-II: Déficit de carnitin palmitoil transferasa tipo II

CSC: Cartera de Servicios Comunes del SNS

CSCC: carteras de servicios complementarias

CUD: Deficiencia primaria de carnitina

DAC-VA: Deficiencia de anhidrasa carbónica VA

DECRD: Deficiencia de 2,4 Dienoil-CoA reductasa

DLDD: Deficiencia de dihidrolipoamida deshidrogenasa

EE: Aciduria etilmalónica por deficiencia de sulfuro dioxigenasa mitocondrial / Encefalopatía etilmalónica

EMDD: Aciduria etilmalónica per deficiència de etilmalonyl-CoA decarboxilasa (eliminar anexo II doc consenso)

FEDER: Federación española de Enfermedades Raras

FQ: Fibrosis quística

FTCDD: Aciduria formiminoglutámica

GA-I: Acidemia glutárica tipo I (GA-I)

GA-III: Acidemia glutárica tipo III/ Deficiencia de glutaril-CoA oxidasa

GALED: Galactosemia por deficiencia de UDP- Galactosaepimerasa

GALKD: Galactosemia por deficiencia de galactoquinasa

GALMD: Galactosemia por deficiencia de Galactosamutarotasa

GALTD: Galactosemia por deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa

GNMTD: Hipermetioninemia por deficiencia de glicina - N-Metil-Transferasa

HC: Hipotiroidismo congénito

HCN: Homocistinuria clásica por deficiencia de cistationina beta sintasa

HFA-BH4r: Defectos en la regeneración del cofactor biopterina



HFA-BH4s: Defectos en la biosíntesis del cofactor biopterina

HFA-DNAJC12: Hiperfenilalaninemia por deficiencia de fenilalanina hidroxilasa, tirosina hidroxilasa y triptófano hidroxilasa

HIBCHD: Aciduria 3-hidroxi-isobutírica / Deficiencia de HIBCH

HMG: Aciduria 3-hidroxi 3-metilglutárica

HSC: Hiperplasia suprarrenal congénita

HVLI: Hipervalinemia y hiperleucina-isoleucinemia

IBDD: Deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa

ID: Inmunodeficiencias

IDCG: Inmunodeficiencia combinada grave

IVA: Acidemia isovalérica (IVA)

KTD/BKT: Deficiencia de beta-cetotiolasa

LCHADD: Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga

LPI: Lisinuria con intolerancia a las proteínas (LPI añadir tabla consenso, excel tablas y casos)

MAAID: Deficiencia de maleilacetatoacetato isomerasa

MADD: Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa / Aciduria glutárica tipo II

MAL: Aciduria malónica / Deficiencia de malonil-CoA descarboxilasa

MATD-I/III: Hipermetioninemia por deficiencia de MAT I/III

MCADD: Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media

MCD: Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa

MET/ADKD: Hipermetioninemia por deficiencia de adenosina quinasa

MMAb12: Acidemia metilmalónica Trastornos de cobalamina CblA/ CblB

MMAh: Acidemia metilmalónica con homocistinuria

MMAmcee: Acidemia metilmalónica por deficiencia de metilmalonil-CoA epimerasa

MMAmut: Acidemia metilmalónica por deficiencia de MUT

MMSDHD: Deficiencia de metilmalónico semialdehído deshidrogenasa



MPS-I: Mucopolisacaridosis tipo I

MSUD: Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

MT-ATP6: Síndrome de Leigh por mutaciones en MT-ATP6

MTHFRD: Homocistinuria por deficiencia de metilen-tetrahidrofolato reductasa

NAGSD: Deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa

OTCD: Deficiencia de ornitina transcarbamilasa

Otras 3MGA: Otras acidurias 3-metilglutacónicas

PA: Acidemia propiónica

PCD: Deficiencia de piruvato carboxilasa

PCNPT: Programa de Cribado Neonatal de enfermedades congénitas en prueba del talón

PEX: Otras enfermedades peroxisomales no X-ALD

PKU: Fenilcetonuria

SAHHD: Deficiencia de S-adenosil-homocisteína-hidrolasa

SCADD: Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta

SCHADD: Deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta

SEE: Sociedad Española de Epidemiología

SEEIM: Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo

SEICAP: Sociedad Española de Inmunología clínica, alergología y asma pediátrica

SEMEDLAB: Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

SENEP: Sociedad Española de Neurología Pediátrica

SEQC: Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

SICN: Sistema de información de cribado neonatal del SNS

SNS: Sistema Nacional de Salud

TFPD: Deficiencia de la proteína trifuncional

TYR I: Tirosinemia tipo I



TYR-II: Tirosinemia tipo II

TYR-III: Tirosinemia tipo III

VLCADD: Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga

X-ALD: Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X



INTRODUCCIÓN

1. Antecedentes y justificación

El Programa de Cribado Neonatal de enfermedades congénitas en prueba del talón (PCN-PT) del Sistema Nacional de Salud (SNS), previamente conocido como Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas, es uno de los programas preventivo-asistenciales esenciales de Salud Pública. Su objetivo principal es la detección, el diagnóstico y el tratamiento de los recién nacidos/as con alguna de las enfermedades incluidas en el programa antes de que manifiesten síntomas clínicos, así como el seguimiento de los casos detectados. El tratamiento precoz contribuye a mejorar pronóstico y/o la evolución natural de la enfermedad y a aumentar la calidad de vida.

En España, este programa de cribado forma parte la Cartera de Servicios Comunes del SNS (CSC), que constituye el conjunto de prestaciones sanitarias a las que tienen derecho toda la ciudadanía, garantizando la equidad y la cohesión en el acceso a la atención sanitaria pública. El contenido de la CSC se regula por lo establecido en el *Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización*.

La inclusión de una técnica, tecnología o procedimiento en la CSC ha de ir acompañada de una evaluación previa sobre la seguridad, eficacia, efectividad y coste-efectividad conforme a lo establecido en la *Orden SCO/3422/2007, de 21 de noviembre, por la que se desarrolla el procedimiento de actualización de la cartera de servicios comunes del SNS*. La evaluación de un programa de cribado es un proceso protocolizado basado en la evidencia de la eficacia del cribado y de las características de factibilidad de la puesta en marcha del programa en el SNS. Los criterios y requisitos para la implantación de los programas de cribado se basan en analizar el problema de salud a estudiar, la prueba de cribado a realizar, el diagnóstico de confirmación y tratamiento a instaurar y el propio programa de cribado a implementar, tal como se recoge en el *Documento Marco sobre Cribado Poblacional* aprobado por la Comisión de Salud Pública en el año 2010, y se debe garantizar desde una perspectiva de equidad, el acceso con cobertura poblacional. Para ello, es necesario disponer de una síntesis de la evidencia favorable sobre seguridad, eficacia, efectividad y coste-efectividad, elaborada mediante un informe de la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS).

Actualmente, el PCN-PT contempla el cribado de 21 enfermedades congénitas. La Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, estableció las primeras siete enfermedades en el Programa poblacional de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común de servicios del SNS: hipotiroidismo congénito, fenilketonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media, deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA-deshidrogenasa de cadena larga, acidemia glutárica tipo I y anemia falciforme.



Posteriormente, la *Orden SND/606/2024, de 13 de junio*, incorporó al Programa cuatro enfermedades más: deficiencia de biotinidasa, enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria e hiperplasia suprarrenal congénita. La *Orden SND/454/2025, de 9 de mayo*, añadió al Programa una nueva enfermedad, tirosinemia tipo I.

Recientemente, la *Orden SND/345/2026, de 13 de abril* modificó la denominación del Programa, que pasa a llamarse programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas en prueba del talón, e incorporó la detección de nueve enfermedades adicionales al PCN-PT: la acidemia propiónica, la deficiencia primaria de carnitina, la deficiencia de acil-coA deshidrogenasa de cadena muy larga, la acidemias metilmalónicas (acidemia metilmalónica aislada y acidemia metilmalónica con homocistinuria), la acidemia isovalérica, la inmunodeficiencia combinada grave, la atrofia muscular espinal, la aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica y la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.

La *Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del SNS, que regula el catálogo de prestaciones sanitarias y su financiación*, establece en su artículo 8 que, además de esta cartera común, las comunidades y ciudades autónomas (CCAA) pueden aprobar sus respectivas carteras de servicios complementarias (CSCC), lo que permite adaptar las prestaciones a las necesidades específicas de cada territorio. Esta posibilidad puede dar lugar a diferencias en las enfermedades incluidas en los programas de cribado neonatal autonómicos.

En el *Informe de evaluación del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades congénitas en prueba de talón del SNS del año 2024* (ver tabla 1) se recoge la situación de las 11 enfermedades que integraban el PCN-PT de la CSC en ese año, así como de otras enfermedades incorporadas como objeto de cribado en los PCN-PT autonómicos y que forman parte de sus respectivas CSCC. Además, algunas CCAA reconocen formalmente la existencia de un panel secundario de enfermedades objeto de cribado.

Asimismo, determinadas CCAA identifican durante el proceso de cribado casos de enfermedades recogidas en dicha tabla, que no están incluidas en cartera complementaria. Otras CCAA incorporan a su CSCC enfermedades categorizadas técnicamente como pertenecientes al "panel secundario", aunque no estén clasificadas formalmente como enfermedades objeto de cribado.

Finalmente, algunas CCAA detectan casos de otras enfermedades durante el proceso de cribado, aun cuando no están incluidas en su cartera complementaria. Estas enfermedades pueden identificarse en el diagnóstico diferencial de las enfermedades incluidas en el programa, ya sea de forma individual o en el marco de un cribado conjunto.

Por todo ello, surge la necesidad de armonizar la nomenclatura y clasificación de las enfermedades del PCN-PT. Teniendo en cuenta que el Programa de cribado neonatal es un programa integral que aborda todas las etapas del proceso y considerando la perspectiva de equidad y cohesión del SNS, así como el enfoque propio de las enfermedades minoritarias, se plantea además la identificación de aquellas que pueden detectarse durante el proceso de cribado, a través de este documento de consenso.

DOCUMENTO DE CONSENSO PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA NOMENCLATURA, CLASIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE LAS ENFERMEDADES DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN PRUEBA DE TALÓN

Tabla 1. Enfermedades objeto de cribado incluidas en el PCNPT año 2024 en España.

CC AA	HC	FQ	AF	PKU	GA-I	LCHADD	MCADD	DB ^a	HCN ^a	HSC ^a	MSUD ^a	TYR-I	IVA	PA	Grupo MMAs	HMG	CUD	VLCADD	IDCG	AME	X-ALD	KTD	GALTD	CT-I	3MCCD	TFPD	ASLD	MCD	POMPE	MPS-I	CPTD-I	CPTD-II	CACTD	MADD	ARGD	CT-II	SCADD	IBDD	Grupo HFAs	TYR-II	TYR-III	2MBG	3MGA	MATD-I/III	MET /ADKD	MMAmcee	MAL	GALKD	CISTINURIA
ANDALUCÍA																																																	
ARAGÓN																				*																													
ASTURIAS																																																	
ILLES BALEARS																																																	
CANARIAS																																																	
CANTABRIA																																																	
CASTILLA Y LEÓN																																																	
CASTILLA LA MANCHA																																																	
CATALUÑA																																																	
C. VALENCIANA																																																	
EXTREMADURA																																																	
GALICIA																																																	
MADRID																																																	
REGIÓN DE MURCIA																																																	
C. FORAL DE NAVARRA																																																	
PAÍS VASCO																																																	
LA RIOJA																				*																													
CEUTA																																																	
MELILLA																																																	

Legenda (a fecha de diciembre de 2024):

■ Enfermedad objeto de cribado incluida en Programa Cribado Neonatal del SNS ^ Tras publicación Orden 06/2024, las CCAA tienen 1 año para la implementación de estas 4 enfermedades

■ Enfermedad objeto de cribado incluida en Programa de Cribado Neonatal de la cartera complementaria de las CCAA * =piloto poblacional

■ Enfermedad incluida en cartera complementaria categorizada técnicamente como enfermedad de “panel secundario” (fondo color en rayas)

Fuente: Informe de evaluación del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades congénitas en prueba de talón del SNS del año 2024

Notas:

- Algunas CCAA en el proceso de cribado identifican casos de algunas de las enfermedades recogidas en esta tabla, pero no incluidas formalmente en cartera complementaria.

- Algunas CCAA incorporan en su cartera complementaria otras enfermedades categorizadas técnicamente como de “panel secundario”, pero no categorizadas como enfermedades objeto de cribado.

- Algunas CCAA identifican casos de otras enfermedades en el proceso de cribado.



2. Objetivo del documento

El objetivo de este documento es recoger el posicionamiento consensuado alcanzado por un panel de personas expertas sobre la nomenclatura, evaluación y categorización las enfermedades del PCN-PT en el SNS.

Este documento se acompaña de un análisis de la situación de las enfermedades de cribado neonatal en los PCN-PT autonómicos, incluyendo aquellas que pueden diagnosticarse durante el proceso de cribado, en alineación con los criterios y requisitos del *Documento Marco sobre Cribado Poblacional*. Asimismo, incorpora un análisis individualizado de cada enfermedad en el contexto del diagnóstico diferencial, atendiendo al enfoque propio de las enfermedades minoritarias.

3. Metodología de trabajo

3.1. Grupo de trabajo

El grupo de trabajo del programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas en prueba de talón (GT PCN-PT), coordinado por la Unidad de Programas de Cribado Poblacional, perteneciente a la Subdirección General de Promoción, Prevención y Equidad en Salud del Ministerio de Sanidad, está integrado por las siguientes personas expertas:

- La persona representante de la comunidad/ciudad autónoma en la Ponencia de cribado poblacional o las personas en quienes han delegado.
- Un representante de cada una de las sociedades científicas:
 - Sociedad Española de Epidemiología (SEE)
 - Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEMEDLAB)
 - Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM)
 - Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP)
 - Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo (SEEIM)
 - Sociedad Española de Inmunología clínica, alergología y asma pediátrica (SEICAP)
- Representantes de asociaciones de pacientes y familiares: Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)
- Personas expertas externas propuestas por el Ministerio de Sanidad y la Ponencia de cribado poblacional

3.2. Metodología de trabajo

La propuesta inicial de esta línea de trabajo se estudió y debatió en el seno del GT PCN-PT y sirvió para la elaboración de este documento de consenso final. El GT PCN-PT ha trabajado en las siguientes fases:

1. **Aprobación de un mecanismo de votación** para establecer un posicionamiento consensuado.

2. **Identificación y armonización de la nomenclatura, abreviaturas y codificación de las enfermedades a evaluar**, a partir del listado de enfermedades identificadas por la comunidad científica (Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo) en 2025. Para cada enfermedad se ha tenido en cuenta el nombre, abreviatura, codificación en códigos ORPHA, OMIM, CIE-10, CIE-11, enfermedad en la sección del Catálogo de pruebas Genéticas y Genómicas del SNS.
3. **Análisis de situación de las enfermedades de cribado neonatal en PCN-PT de CSC y CCCC**, incluyendo las enfermedades que pueden diagnosticarse en el proceso de cribado, alineadas a los criterios y requisitos del Documento Marco sobre Cribado Poblacional.
4. **Clasificación de las enfermedades**: Mediante consenso se han establecido las siguientes categorías de clasificación de las enfermedades a evaluar, acorde al marco normativo y procedimiento vigente:
 - Enfermedades objeto de cribado incluidas o en vías de inclusión en cartera de servicios comunes del SNS: aquella que cumple con los criterios y requisitos consensuados del *Documento Marco de Cribado Poblacional*.
 - Enfermedades potencialmente objeto de cribado: aquellas que cumpliría potencialmente los criterios y requisitos consensuados del *Documento Marco de Cribado Poblacional* y pasarían a evaluación basada en evidencia de manera documentada acorde a procedimiento y normativa vigente). Estas enfermedades están siendo o serán evaluadas por la RedETS.
 - Enfermedades que pueden identificarse en el proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental): pueden identificarse en proceso de cribado, en el diagnóstico diferencial, y cumplirían los siguientes 4 criterios:
 - Signo bioquímico (marcador) alterado que se identifica en el proceso de cribado de una o conjunto de enfermedades de PCN-PT (signo bioquímico alterado).
 - Enfermedad conocida con diagnóstico de confirmación válido, fiable y factible de realizar en la UCR (Unidad Clínica y de seguimiento de Referencia).
 - Intervención sanitaria para la enfermedad identificada conocida, garantizada y establecida en el SNS.
 - Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad.
5. **Evaluación individualizada de la situación de cada enfermedad**, atendiendo al enfoque propio de las enfermedades minoritarias.
6. **Establecimiento del consenso sobre la categoría de cada enfermedad**, a partir de la evaluación realizada por el panel de expertos del GT PCN. Para ello, se envió un formulario a cada comunidad o ciudad autónoma, sociedad científica, persona experta externa y sección participativa en el que se recogió información, en base al mecanismo de votación para posicionamiento consensuado, con el fin de categorizar conceptualmente cada enfermedad identificada. No se incluyeron las enfermedades objeto de cribado incluidas o en vías de inclusión en cartera de servicios comunes del SNS. Las opciones de la votación fueron: enfermedad potencialmente objeto de cribado/ enfermedad que puede identificarse en el proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental) / no se dispone de suficiente información / no contesta.



3.3. Elaboración del documento de consenso

El documento final se elaboró a partir de la información consensuada en las fases previas.

3.4. Aprobación del documento

Este documento se remitirá para su aprobación a la Ponencia de Cribado Poblacional. Posteriormente se presentará en la Comisión de Salud Pública.

3.5. Procedimiento de revisión del documento

Este documento refleja el consenso de personas expertas alcanzado por el grupo de trabajo GT PCN-PT y será sometido a revisión anual y, si procede, a su actualización, con el fin de garantizar su adecuación a la evidencia disponible.

Existe la posibilidad de que, tras el consenso establecido, una enfermedad categorizada de una forma pase a categorizarse de otra manera en función de resultados obtenidos en el informe de evaluación de RedETS correspondiente, según la normativa.

EVALUACIÓN DE ENFERMEDADES

Enfermedades objeto de cribado incluidas en la cartera de servicios comunes del SNS de servicios de salud pública:

Para las siguientes enfermedades, existe evidencia documentada evaluada y consensuada acorde a normativa y procedimiento vigente. Estas patologías están incluidas en el Programa de Cribado neonatal de enfermedades congénitas en prueba de talón del SNS (PCN-PT), previamente conocido como Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera de servicios comunes del SNS:

- HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (HC)
- FIBROSIS QUÍSTICA (FQ)
- ANEMIA FALCIFORME (AF)
- FENILCETONURIA (PKU)
- ACIDEMIA GLUTÁRICA TIPO I (GA-I)
- DEFICIENCIA DE 3-HIDROXIACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA LARGA (LCHADD)
- DEFICIENCIA DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA (MCADD)
- DEFICIENCIA DE BIOTINIDASA (BD)
- HOMOCISTINURIA CLÁSICA POR DEFICIENCIA DE CISTATIONINA BETA SINTASA (HCN)
- HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC)
- ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE (MSUD)
- TIROSINEMIA TIPO I (TYR-I)
- ACIDEMIA ISOVALÉRICA (IVA)
- ACIDEMIA PROPIÓNICA (PA)
- ACIDEMIA METILMALÓNICA CON HOMOCISTINURIA (MMAH)
- ACIDEMIA METILMALÓNICA POR TRASTORNOS DE COBALAMINA CBLA/ CBLB (MMAB12)
Incluida en la CSC del SNS como acidemia metilmalónica aislada.
- ACIDEMIA METILMALÓNICA POR DEFICIENCIA DE MUT (MMAMUT)
Incluida en la CSC del SNS como acidemia metilmalónica aislada.
- ACIDURIA 3-HIDROXI 3-METILGLUTÁRICA (HMG)
- DEFICIENCIA PRIMARIA DE CARNITINA (CUD)
- DÉFICIT DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA MUY LARGA (VLCADD)
- INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE (IDCG)
- ATROFIA MEDULAR ESPINAL (AME)
- ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL CROMOSOMA X (X-ALD)

Enfermedades en evaluación por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud:

Las siguientes enfermedades se encuentran en proceso de evaluación con el fin de disponer de evidencia documentada y consensuada acorde a normativa y procedimiento vigente. Esta evaluación se realiza por RedETS como primer paso dentro de la fase evaluativa para su consideración de inclusión en PCN-PT del SNS.

Enfermedades en evaluación en el Plan de Trabajo 2025 RedETS:

- DEFICIENCIA DE BETA-CETOTIOLASA (KTD/BKT)
- GALACTOSEMIA POR DEFICIENCIA DE GALACTOSA-1-FOSFATO URIDILTRANSFERASA (GALTD)
- CITRULINEMIA TIPO I (CIT-I)
- DEFICIENCIA DE 3-METILCROTONIL-COA CARBOXILASA (3MCCD)
- DEFICIENCIA DE LA PROTEÍNA TRIFUNCIONAL MITOCONDRIAL (TFPD)
- ACIDURIA ARGININOSUCCÍNICA (ASLD)
- DEFICIENCIA DE HOLOCARBOXILASA SINTETASA (MCD)
- ENFERMEDAD DE POMPE (POMPE)

Enfermedades en evaluación en el Plan de Trabajo 2026 de RedETS:

- MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I
- DEFICIENCIA DE CARNITINA PALMITOILTRANSFERASA TIPO I (CPT I)
- DEFICIENCIA DE CARNITINA PALMITOILTRANSFERASA TIPO I (CPT II)
- DEFICIENCIA DE CARNITINA-ACILCARNITINA TRASLOCASA (CACT)
- DEFICIENCIA MÚLTIPLE DE ACIL-COA DESHIDROGENASAS / ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO II

En el **anexo 1** se refleja el resultado del análisis de la situación de las enfermedades en el año 2025 dentro de los PCN-PT de las comunidades autónomas.

En el **anexo 2** se recoge el consenso del grupo de personas expertas sobre la categorización de las enfermedades evaluadas.

A continuación, se presentan los resultados de la evaluación correspondiente a cada una de las enfermedades identificadas no incluidas en la CSC del SNS.



DEFICIENCIA DE CARNITINA PALMITOIL TRANSFERASA TIPO I

Nombre: Déficit de carnitina palmitoil transferasa tipo I / Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1A / Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I hepática/ Deficiencia de CPT-1A

Abreviatura (siglas): CPTID / CPTD-I

Codificación: ORPHA: 156, OMIM: 255120, CIE-10: E71.3, CIE-11: 5C52.00

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen):
Defectos en el metabolismo de la carnitina, CIE-10 Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de carnitina libre (C0) y elevación del cociente $C0/(C16+C18)$; disminución de acilcarnitinas de cadena larga C16, C18, C18:1 y C18:2.
- Enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva, causada por un defecto de la beta-oxidación mitocondrial de ácidos grasos debido a una deficiencia de la enzima carnitina palmitoil transferasa tipo I. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida su historia natural, cuyas manifestaciones clínicas suelen aparecer en periodo neonatal o primera infancia, con aparición de hipoglucemias hipocetósicas desencadenados por ayuno o por enfermedades intercurrentes asociadas a afectación hepática con insuficiencia y encefalopatía secundaria y/o miocardiopatía. Si estas descompensaciones metabólicas no se tratan precozmente pueden conllevar a graves secuelas neurológicas potencialmente mortales; siendo menor el riesgo de aparición de las mismas a partir de la segunda infancia. El diagnóstico se basa en la determinación de acilcarnitinas en sangre seca o plasma y de ácidos orgánicos en orina. Para la confirmación diagnóstica se realiza el estudio genético con identificación de variantes del gen *CPT1A* (11q13.3). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *CPT1A/COASY/PPCS/PPCDC/PANK1/PANK2/PANK3/PANK4*. Si no se identifican mutaciones o el resultado del estudio genético no es concluyente se puede realizar el estudio de la actividad enzimática o de la oxidación de palmitato en fibroblastos cultivados.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda evitar el ayuno y medidas dietéticas como restricción de ácidos grasos de cadena larga junto con suplementación de triglicéridos de cadena media. La vigilancia clínica para detectar de forma temprana descompensaciones metabólicas es esencial para instaurar un tratamiento precoz que evite o reduzca el daño neurológico posterior.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: Las CCAA han notificado a través del Sistema de información de cribado neonatal del SNS (SICN) el diagnóstico de 4 casos de esta enfermedad (2 casos en 2021 y 2 en 2022) detectados a través de programas de cribado autonómicos. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la

intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

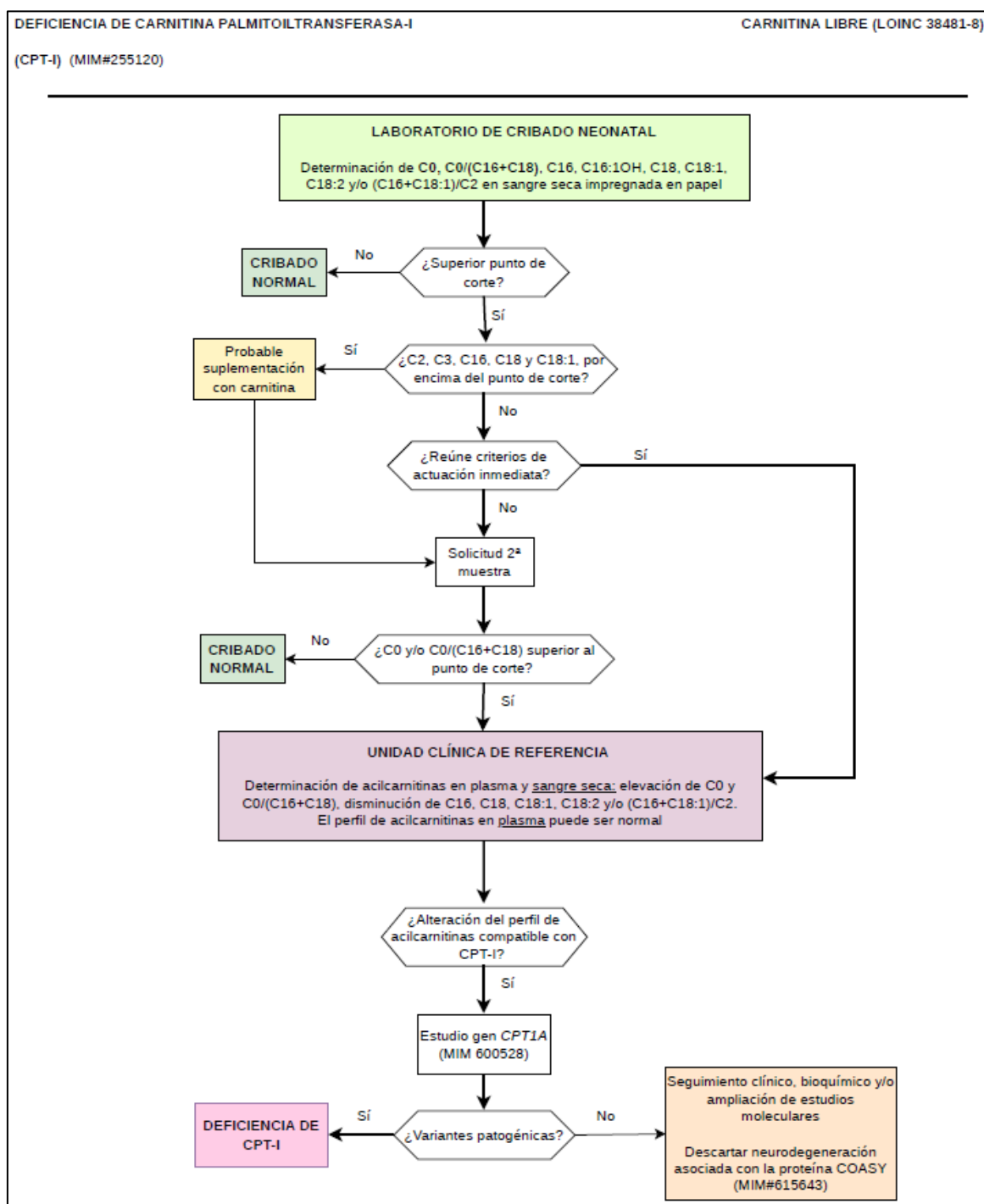


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 12 CCAA, en 2 de ellas como de enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 2 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria; una de ellas prevé su inclusión en el programa en 2026 (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad potencialmente objeto de cribado.

Valoración como enfermedad potencialmente objeto de cribado en el actual Plan de Trabajo RedETS 2026.

Bibliografía específica:

- Bonnefont, J. P., Djouadi, F., Prip-Buus, C., Gobin, S., Munnich, A., & Bastin, J. (2004). Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Molecular aspects of medicine*, 25 (5-6), 495-520. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2004.06.004>
- Couce Pico, M. L., García Villoria, J., Martín Hernández, E., Peña Quintana, L., Rausell Félix, L., Ribes, A., & Vitoria Miñana, I. (2018). Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. En Gil, D. (Ed), *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo*, 2ª ed (pp. 43-66). Ergon.
- Grünert, S. C., Berger, U., Hörster, F., Schwarz, K., Thimm, E., Spiekerkoetter, U., Haas, D., & Schumann, A. (2025). Pitfalls in the diagnosis of carnitine palmitoyltransferase 1 deficiency. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism: JPEM*, 10.1515/jpem-2025-0382.
- Morris, A. A., & Spiekerkoetter, U. (2016). Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation & riboflavin metabolism. In Saudubray, JM., Baumgartner, MR., Walter, J. (Eds.), *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* (pp.201-212). Springer Berlin Heidelberg.
- Peña Quintana, L. (2022). Alteraciones de la β -oxidación de los ácidos grasos y del sistema carnitina. En Couce Pico, M. L., Aldámiz-Echevarría Azuara, L., García Jiménez, C., & González Lamuño, D. (Eds.), *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*, 5ª ed (pp.753-776). Ergon.

DEFICIENCIA DE CARNITINA PALMITOIL TRANSFERASA TIPO II

Nombre: Déficit de carnitina palmitoil transferasa tipo II /Deficiencia de CPT-II

Abreviatura (siglas): CPTIID / CPTD-II

Codificación: ORPHA: 157, OMIM: 600649/608836/255110, CIE-10: E71.3, CIE-11: 5C52.00

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen):
Defectos en el metabolismo de la carnitina, CIE-10 Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación del ratio $(C16+C18:1)/C2$ asociado a elevación de concentraciones de determinadas acilcarnitinas de cadena larga como C16, C16:1, C18, C18:1 y C18:2 y disminución de carnitina libre (C0) y del ratio $C0/(C16+C18)$.
- Enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva, causada por un defecto de la beta-oxidación mitocondrial de ácidos grasos debido a una deficiencia de la enzima carnitina palmitoil transferasa tipo II. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida su historia natural, en la que se describen tres formas de presentación: forma neonatal, forma infantil grave (siendo estas dos formas graves y potencialmente mortales) y forma miopática (que puede aparecer a cualquier edad, descrita en el 86% de los casos). Dentro de las manifestaciones clínicas se describen: en la forma miopática episodios recurrentes de rabdomiólisis, dolor muscular y debilidad desencadenado por situaciones como ayuno o ejercicio intenso, en la forma infantil grave aparición de hipoglucemias hipocetósicas o desarrollo de encefalopatía hepática inducida por periodos de ayuno y/o riesgo de aparición de arritmias cardíacas y en la forma de debut neonatal pueden aparecer síntomas como en la forma infantil grave asociados a malformaciones congénitas como displasia renal quística, entre otras. El diagnóstico se basa en la determinación de acilcarnitinas en sangre seca o plasma y de ácidos orgánicos en orina. Para la confirmación diagnóstica se realiza el estudio genético con identificación de variantes del gen *CPT2* (1p32.3). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *CPT2/SLC25A20*. Si no se identifican mutaciones o el resultado del estudio genético no es concluyente se puede realizar el estudio de actividad enzimática o la oxidación de palmitato en fibroblastos.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda evitar el ayuno y medidas dietéticas como restricción de ácidos grasos de cadena larga junto con suplementación de triglicéridos de cadena media. La vigilancia clínica para detectar de forma temprana descompensaciones metabólicas es esencial para instaurar un tratamiento precoz que evite o reduzca el daño neurológico posterior.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: Las CCAA han notificado a través del SICN el diagnóstico de 4 casos de esta enfermedad (uno en cada uno de los años 2019, 2020, 2021 y 2023) detectados a través de programas de cribado

autonómicos. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

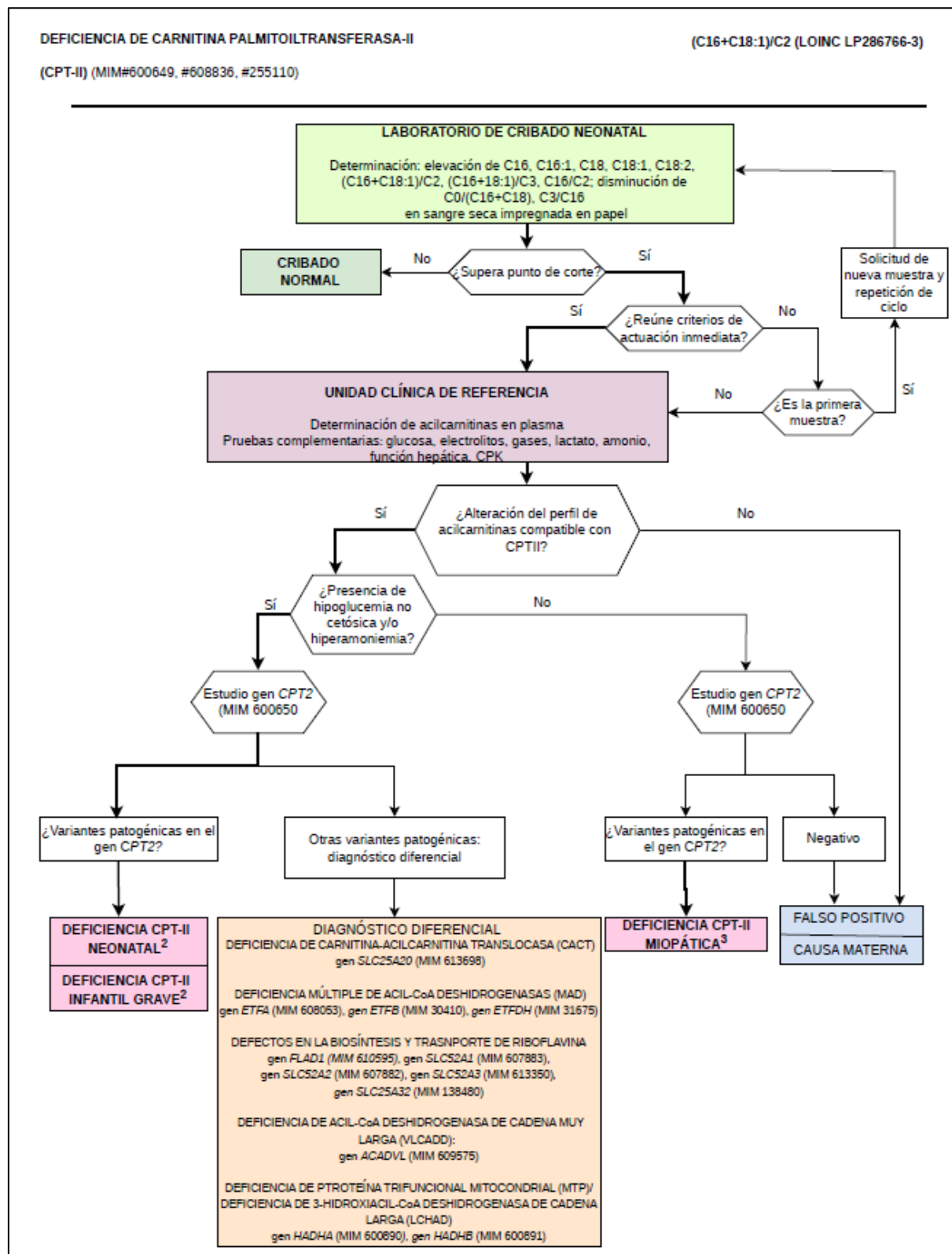


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 11 CCAA, en 2 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 2 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria; una de ellas prevé su inclusión en el programa en 2026 (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad potencialmente objeto de cribado.

Valoración como enfermedad potencialmente objeto de cribado en el actual Plan de Trabajo RedETS 2026.

Bibliografía específica:

- Bonnefont, J. P., Djouadi, F., Prip-Buus, C., Gobin, S., Munnich, A., & Bastin, J. (2004). Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Molecular aspects of medicine*, 25 (5-6), 495-520. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2004.06.004>
- Couce Pico, M. L., García Villoria, J., Martín Hernández, E., Peña Quintana, L., Rausell Félix, L., Ribes, A., & Vitoria Miñana, I. (2018). Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. En Gil, D. (Ed), *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo*, 2ª ed (pp. 43-66). Ergon.
- Lehmann, D., Motlagh, L., Robaa, D., & Zierz, S. (2017). Muscle Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency: A Review of Enzymatic Controversy and Clinical Features. *International journal of molecular sciences*, 18(1), 82. <https://doi.org/10.3390/ijms18010082>
- Mador-House, R., Liu, Z., & Dyack, S. (2021). Detection of early onset carnitine palmitoyltransferase II deficiency by newborn screening: should CPT II deficiency be a primary disease target?. *International Journal of Neonatal Screening*, 7(3), 55.
- Morris, A. A., & Spiekerkoetter, U. (2016). Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation & riboflavin metabolism. In Saudubray, JM., Baumgartner, MR., Walter, J. (Eds.), *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* (pp.201-212). Springer Berlin Heidelberg.
- Peña Quintana, L. (2022). Alteraciones de la β -oxidación de los ácidos grasos y del sistema carnitina. En Couce Pico, M. L., Aldámiz-Echevarría Azuara, L., García Jiménez, C., & González Lamuño, D. (Eds.), *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*, 5ª ed (pp.753-776). Ergon.

DEFICIENCIA DE CARNITINA-ACILCARNITINA TRASLOCASA

Nombre: Déficit de carnitina-acilcarnitina traslocasa / Deficiencia de CACT

Abreviatura (siglas): CACTD

Codificación: ORPHA: 159, OMIM: 212138, CIE-10: E71.3, CIE-11: 5C52.00

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen):
Defectos en el metabolismo de la carnitina, CIE-10 Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación del ratio $(C16+C18:1)/C2$ asociado a elevación de concentraciones de determinadas acilcarnitinas de cadena larga como C16, C16:1, C18, C18:1 y C18:2 y disminución de carnitina libre C0 y del ratio $C0/(C16+C18)$.
- Enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva, causada por un defecto de la beta-oxidación mitocondrial de ácidos grasos debido a una deficiencia de la enzima carnitina-acilcarnitina traslocasa. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida su historia natural, en la que las manifestaciones clínicas aparecen en la etapa neonatal mayoritariamente o durante la primera infancia. La mayoría de pacientes presenta un fenotipo grave con debut en los primeros días de vida que cursa con trastornos metabólicos como hipoglucemia hipocetósica grave y/o hiperamoniemia junto a afectación cardiaca como miocardiopatía y/o alteraciones del ritmo cardiaco que pueden conllevar a muerte súbita, afectación neurológica con epilepsia o riesgo de presentar encefalopatía, disfunción hepática y/o debilidad muscular. Las complicaciones metabólicas pueden conllevar a un pronóstico fatal si no se identifican y tratan precozmente, además del riesgo de complicaciones a largo plazo como retraso en el desarrollo psicomotor y retraso cognitivo. En las formas más leves de la enfermedad que suelen aparecer en la primera infancia pueden presentarse episodios de hipoglucemia hipocetósica e hiperamoniemia, desencadenados por ayuno o enfermedad intercurrente. El diagnóstico se basa en la determinación de acilcarnitinas en sangre seca o plasma y de ácidos orgánicos en orina. Para la confirmación diagnóstica se realiza el estudio genético con identificación de variantes del gen *SLC25A20* (3p21.31). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *CPT2/SLC25A20*. Si no se identifican mutaciones o el resultado del estudio genético no es concluyente se puede realizar el estudio de oxidación de palmitato en fibroblastos cultivados.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda evitar periodos largos de ayuno y medidas dietéticas como restricción de ácidos grasos de cadena larga junto con suplementación de triglicéridos de cadena media y administración de carnitina oral, en algunos casos. La vigilancia clínica para detectar de forma temprana descompensaciones metabólicas es esencial para instaurar un tratamiento precoz que evite o reduzca el daño neurológico posterior.

- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: Las CCAA han notificado a través del SICN el diagnóstico de un caso de esta enfermedad en 2022 detectado a través de programas de cribado autonómicos. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

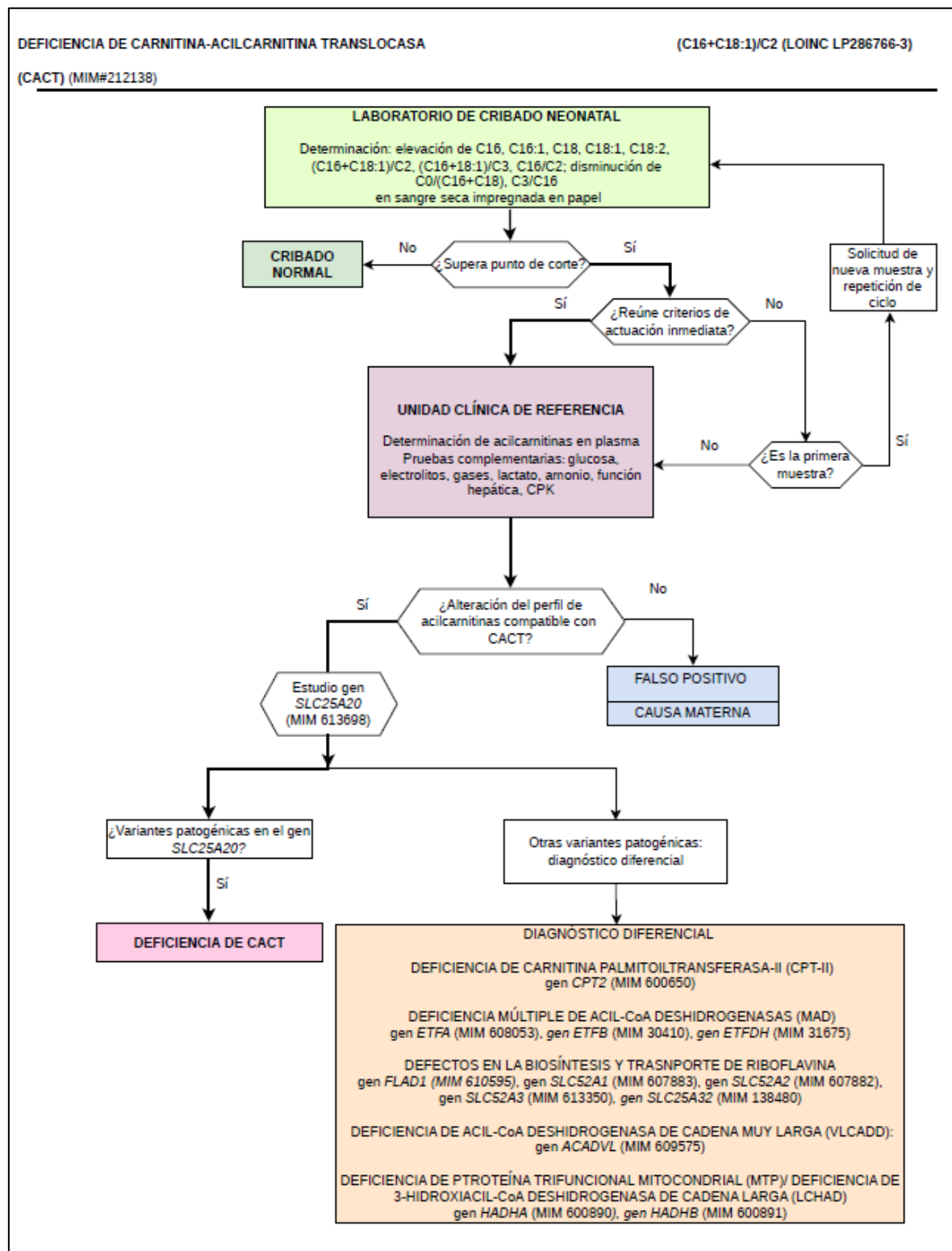


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 11 CCAA, en 2 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 2 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria; una de ellas prevé su inclusión en el programa en 2026 (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad potencialmente objeto de cribado.

Valoración como enfermedad potencialmente objeto de cribado en el actual Plan de Trabajo RedETS 2026.

Bibliografía específica:

- Couce Pico, M. L., García Villoria, J., Martín Hernández, E., Peña Quintana, L., Rausell Félix, L., Ribes, A., & Vitoria Miñana, I. (2018). Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. En Gil, D. (Ed), *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo*, 2ª ed (pp. 43-66). Ergon.
- Morris, A. A., & Spiekerkoetter, U. (2016). Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation & riboflavin metabolism. In Saudubray, JM., Baumgartner, MR., Walter, J. (Eds.), *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* (pp.201-212). Springer Berlin Heidelberg.
- Peña Quintana, L. (2022). Alteraciones de la β -oxidación de los ácidos grasos y del sistema carnitina. En Couce Pico, M. L., Aldámiz-Echevarría Azuara, L., García Jiménez, C., & González Lamuño, D. (Eds.), *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*, 5ª ed (pp.753-776). Ergon.
- Rubio-Gozalbo, M. E., Bakker, J. A., Waterham, H. R., & Wanders, R. J. (2004). Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Molecular aspects of medicine*, 25(5-6), 521–532. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2004.06.007>
- Ryder, B., Inbar-Feigenberg, M., Glamuzina, E., Halligan, R., Vara, R., Elliot, A., Coman, D., Minto, T., Lewis, K., Schiff, M., Vijay, S., Akroyd, R., Thompson, S., MacDonald, A., Woodward, A. J. M., Gribben, J. E. L., Grunewald, S., Belaramani, K., Hall, M., van der Haak, N., Bhattacharya, K. (2021). New insights into carnitine-acylcarnitine translocase deficiency from 23 cases: Management challenges and potential therapeutic approaches. *Journal of inherited metabolic disease*, 44(4), 903–915. <https://doi.org/10.1002/jimd.12371>

DEFICIENCIA MÚLTIPLE DE ACIL-COA DESHIDROGENASA

Nombre: Déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa / Aciduria glutárica tipo II / Deficiencia de MAD

Abreviatura (siglas): MADD

Codificación: ORPHA: 26791, OMIM: 231680/231680/255100, CIE-10: E71.3, CIE-11: 5C52.01

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen):
Defectos en la beta-oxidación de ácidos grasos y cetogénesis.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de diversas acilcarnitinas de cadena corta, media o larga de C4 a C18 y glutarilcarnitina (C5DC).
- Enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva, causada por deficiencia de las acil-CoA deshidrogenasas implicadas en la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada entre 1 a 9 casos por cada 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida su historia natural, en la que la disfunción de la flavoproteína de transferencia electrónica (ETF) o de la ETF-coenzima Q-oxidoreductasa provoca alteración de la oxidación de los ácidos grasos. Dentro de las manifestaciones clínicas se describen diferentes formas de presentación, desde una forma grave de debut neonatal con acidosis metabólica, miocardiopatía y hepatopatía a formas más leves y/o tardías que pueden aparecer en la infancia o en la edad adulta con riesgo de aparición de crisis metabólicas o debilidad muscular por miopatía. El diagnóstico se basa en la determinación de ácidos orgánicos en orina y de acilcarnitinas en sangre seca o plasma. Para la confirmación diagnóstica se realiza el estudio genético con identificación de variantes de los genes *ETFA* (15q24.2-q24.3), *ETFB* (19q13.41) o *ETFDH* (4q32.1) o los genes relacionados con el metabolismo o transporte de la riboflavina. Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *ETFDH/ETFA/ETFB/ FLAD1/SLC52A1/SLC52A2/ SLC52A3/ SLC25A32*. Si no se identifican mutaciones o el resultado del estudio genético no es concluyente se puede realizar el estudio de oxidación de palmitato en fibroblastos cultivados en algunos casos.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda evitar el ayuno y medidas dietéticas con restricción de grasas y proteínas en las formas de presentación más graves junto con suplementación de carnitina y riboflavina en algunos casos. La vigilancia clínica para detectar de forma temprana descompensaciones metabólicas es esencial para instaurar un tratamiento precoz que evite o reduzca el daño neurológico posterior.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: Las CCAA han notificado a través del SICN el diagnóstico de 3 casos de esta enfermedad (uno en cada uno de los años 2017, 2021 y 2023) detectados a través de programas de cribado autonómicos. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una

enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

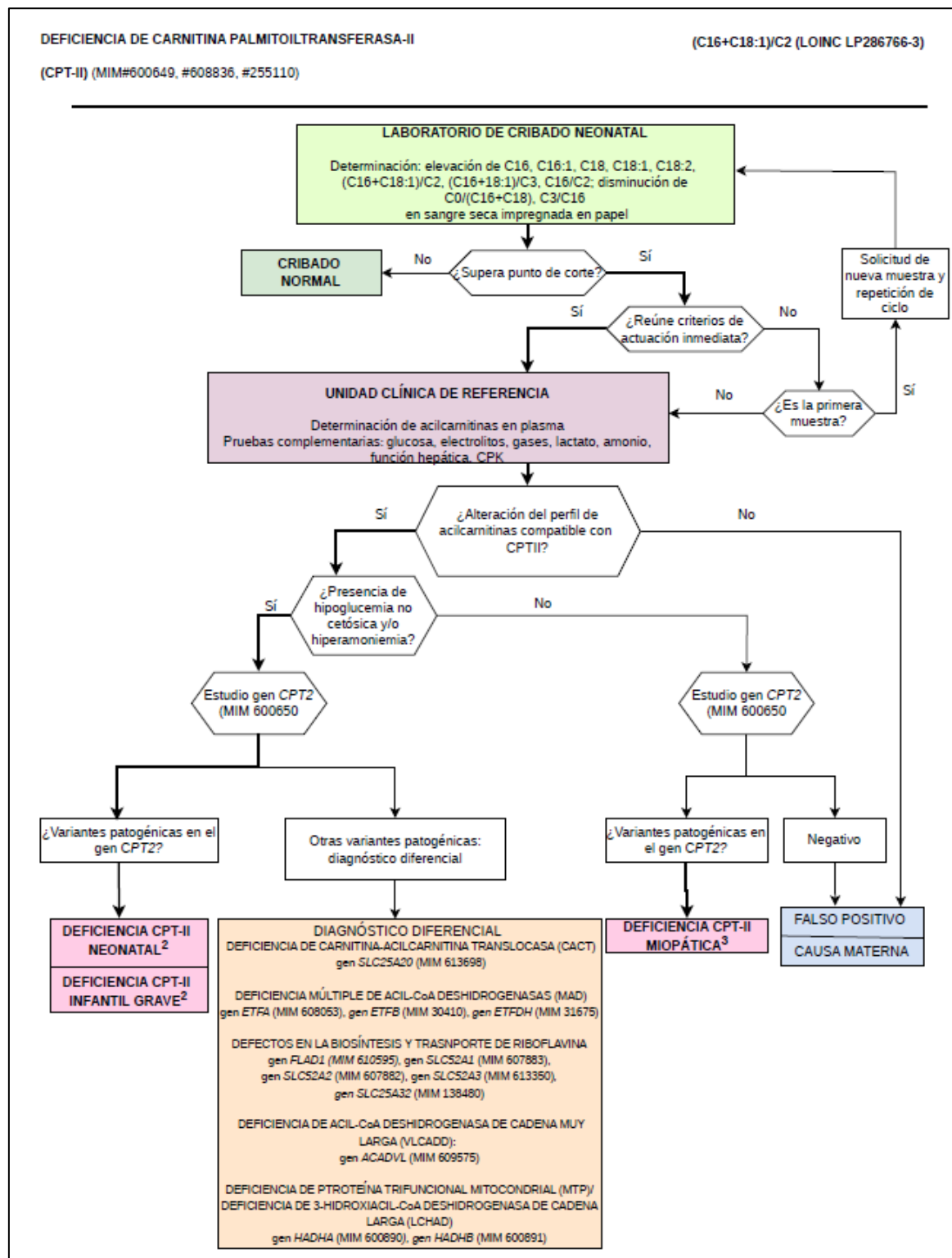


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

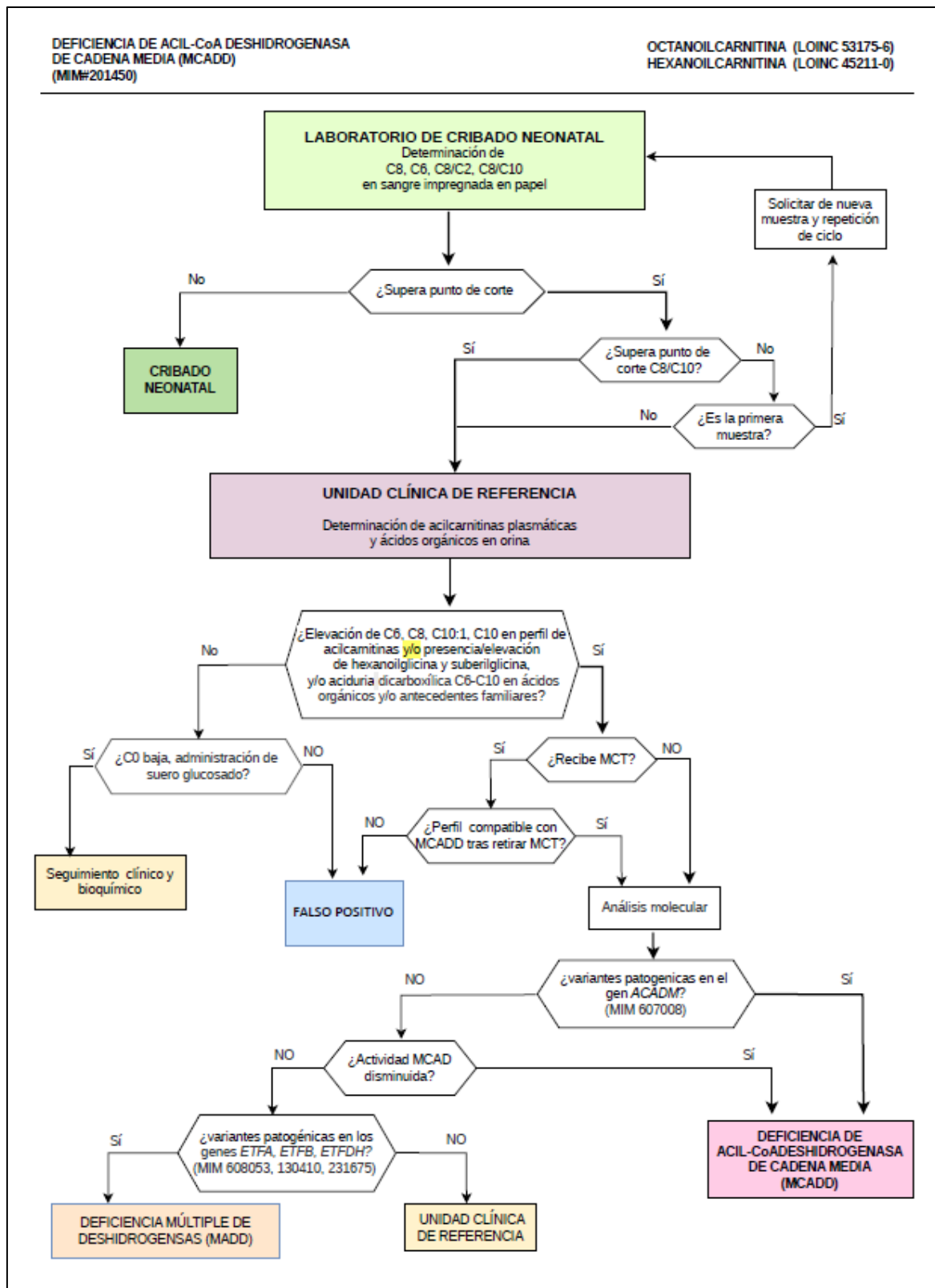


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 13 CCAA, en 2 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otra CA informa de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria. (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad potencialmente objeto de cribado.

Valoración como enfermedad potencialmente objeto de cribado en el actual Plan de Trabajo RedETS 2026.

Bibliografía específica:

- Grünert S. C. (2014). Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet journal of rare diseases*, 9, 117. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0117-5>
- Meier, C., Burns, K., Manolikos, C., Hodge, S., & Bell, D. A. (2024). Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: an underdiagnosed disorder in adults. *Internal medicine journal*, 54(9), 1567–1571. <https://doi.org/10.1111/imj.16473>
- Prasun, P. (2020). Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle.



DEFICIENCIA DE ARGINASA

Nombre: Deficiencia de arginasa / Deficiencia de arginasa 1/ Hiperargininemia / Argininemia

Abreviatura (siglas): ARGD

Codificación: ORPHA: 90, OMIM: 207800, CIE-10: E72.2, CIE-11: 5C50.A2

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen):

Defectos en el ciclo de la urea e hiperamoniemias hereditarias, CIE-10 Trastornos del metabolismo del ciclo de la urea.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de arginina (Arg).
- Enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva, causada por un trastorno del metabolismo de los aminoácidos debido a la deficiencia de la enzima arginasa 1 implicada en la degradación y eliminación del nitrógeno en el ciclo de la urea. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada entre 1 caso por cada 700.000 personas. Enfermedad bien conocida su historia natural, siendo un trastorno del ciclo de la urea que conlleva a una acumulación excesiva de nitrógeno en forma de hiperargininemia e hiperamoniemia. Las manifestaciones clínicas son variables, desde una forma de presentación potencialmente mortal en periodo neonatal con aparición de descompensaciones metabólicas con hiperamoniemia a formas más tardías durante la primera infancia con afectación neurológica variable desde retraso en neurodesarrollo, discapacidad intelectual variable a espasticidad, ataxia, alteraciones de coordinación y/o crisis epilépticas. Se describe como una enfermedad clínicamente progresiva en la mayoría de los pacientes. El diagnóstico se basa en la determinación de aminoácidos en sangre seca o plasma y en orina. Para la confirmación diagnóstica se realiza el estudio genético con identificación de variantes del gen *ARG1* (6q23.2). Si no se identifican mutaciones o el resultado del estudio genético no es concluyente se puede realizar el estudio de actividad enzimática en eritrocitos.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda medidas dietéticas con restricción de proteínas suplementada con determinados aminoácidos esenciales y tratamiento farmacológico con eliminadores de nitrógeno como benzoato de sodio (estas terapias no reducen la formación del metabolito tóxico de la arginina que causa la neurotoxicidad característica de la enfermedad). En España, en junio de 2025, se ha aprobado la inclusión de pegzilarginasa como tratamiento de terapia enzimática de esta enfermedad a partir de los dos años de vida con buenos resultados en los estudios clínicos realizados, donde se evidencia potencial para retrasar la progresión de dicha enfermedad. Además, la vigilancia clínica para detectar de forma temprana descompensaciones metabólicas es esencial para instaurar un tratamiento precoz que evite o reduzca el daño neurológico posterior.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo

de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

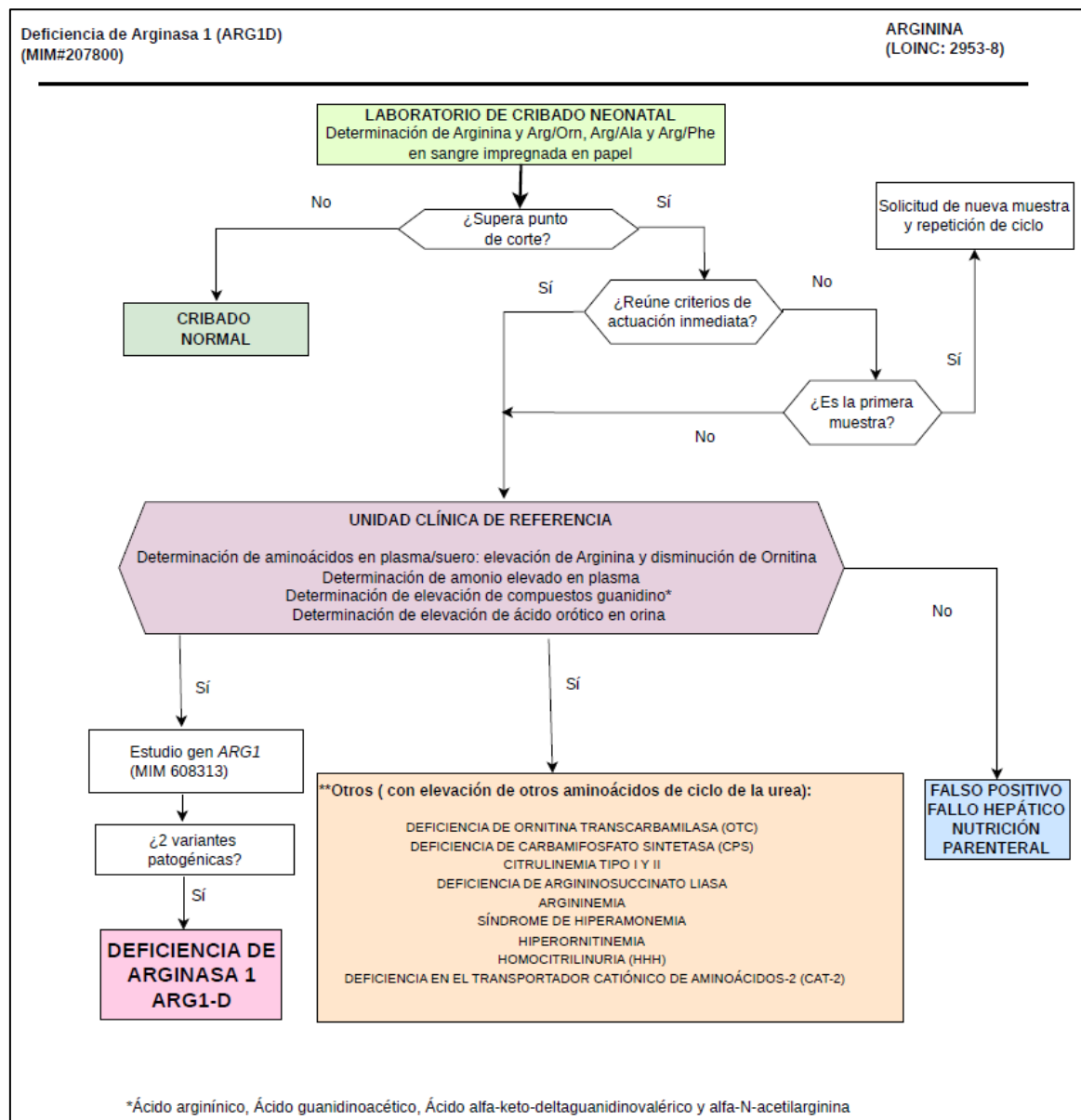


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 11 CCAA, en 5 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otra CA informa de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria. Otra CA prevé su inclusión en el programa en 2026 (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad potencialmente objeto de cribado. Se identifican incertidumbres por parte de la comunidad científica en relación con la prueba de cribado, especialmente debido al riesgo de falsos negativos.

Bibliografía específica:

- Bin Sawad, A., Jackimiec, J., Bechter, M., Trucillo, A., Lindsley, K., Bhagat, A., Uyei, J., & Diaz, G. A. (2022). Epidemiology, methods of diagnosis, and clinical management of patients with arginase 1 deficiency (ARG1-D): A systematic review. *Molecular genetics and metabolism*, 137(1-2), 153–163. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.08.005>
- Catsburg, C., Anderson, S., Upadhyaya, N., & Bechter, M. (2022). Arginase 1 deficiency: using genetic databases as a tool to establish global prevalence. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1), 94.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2024). Informe de Posicionamiento Terapéutico de pegzilarginasa (Loargys®) en el tratamiento de la deficiencia de arginasa 1 (ARG1-D) o hiperargininemia, en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad. IPT-287/V1/24062024.
- Ministerio de Sanidad. (2025). Informe público sobre la decisión de inclusión en la prestación farmacéutica de pegzilarginasa (Loargys®) en pacientes con hiperargininemia.
- Sin, Y. Y., Baron, G., Schulze, A., & Funk, C. D. (2015). Arginase-1 deficiency. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 93(12), 1287–1296. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1354-3>

DEFICIENCIA DE CITRINA

Nombre: Deficiencia de citrina:

- Colestasis intrahepática neonatal por deficiencia de citrina
- Fallo de medro y dislipidemia causada por deficiencia de citrina
- Deficiencia de citrina en adolescentes y adultos, previamente conocida como citrulinemia tipo II/ citrulinemia tipo II de inicio en la edad adulta / CTLN2

Abreviatura (siglas): CITD=CIT-II + NICCD

Codificación:

- CIT II: ORPHA: 247585, OMIM: 603471 CIE-10: E72.2, CIE-11: 5C50.A3
- NICCD: ORPHA: 247598, OMIM: 605814, CIE-10: E72.2, CIE-11: 5C50.A3

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen):

Defectos en el ciclo de la urea e hiperamoniemias hereditarias, CIE-10 Trastornos del metabolismo del ciclo de la urea.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de citrulina (Cit).
- Enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva, causada por un trastorno del metabolismo de los aminoácidos debido a una deficiencia de citrina, proteína implicada en el ciclo de la urea. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada menor de 1 caso por cada 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida su historia natural, en la que se identifican diferentes subtipos de la enfermedad: la colestasis intrahepática neonatal por deficiencia de citrina, el fallo de medro y dislipidemia causada por deficiencia de citrina y la deficiencia de citrina en adolescentes y adultos, previamente conocida como citrulinemia tipo II. La colestasis intrahepática neonatal por deficiencia de citrina se caracteriza por acumulación de sustancias biliares en la sangre que produce afectación hepática con colestasis intrahepática, fallo de medro, retraso del crecimiento y/o anemia, entre otros. La citrulinemia tipo II de inicio en edad adulta puede cursar como una encefalopatía hiperamonémica con síntomas neuropsiquiátricos, siendo una forma de presentación grave. Las complicaciones metabólicas si no se identifican y tratan precozmente son potencialmente mortales asociado a riesgo de complicaciones a largo plazo como retraso en el desarrollo psicomotor y retraso cognitivo. El diagnóstico se basa en la determinación de aminoácidos en sangre seca o plasma y en orina. Para la confirmación diagnóstica se realiza el estudio genético con identificación de variantes del gen *SLC25A13* (7q21.3). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *ASS1/ASL/SLC25A13/PC/DLD/SLC7A7*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. En la colestasis intrahepática neonatal por deficiencia de citrina, se recomienda medidas dietéticas como restricción de proteínas con suplementación de triglicéridos de cadena media y tratamiento farmacológico con ácido ursodeoxicólico y vitaminas liposolubles, siendo el trasplante hepático necesario en algunos casos graves con daño hepático irreversible. En la citrulinemia tipo II de inicio en edad adulta,



se recomienda medidas dietéticas como restricción de proteínas junto con suplementación de determinados aminoácidos esenciales y tratamiento farmacológico con suplementos de arginina y/o eliminadores de nitrógeno, siendo el trasplante hepático necesario en algunos casos graves con daño hepático irreversible. La vigilancia clínica para detectar de forma temprana descompensaciones metabólicas es esencial para instaurar un tratamiento precoz que evite o reduzca el daño neurológico posterior.

- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

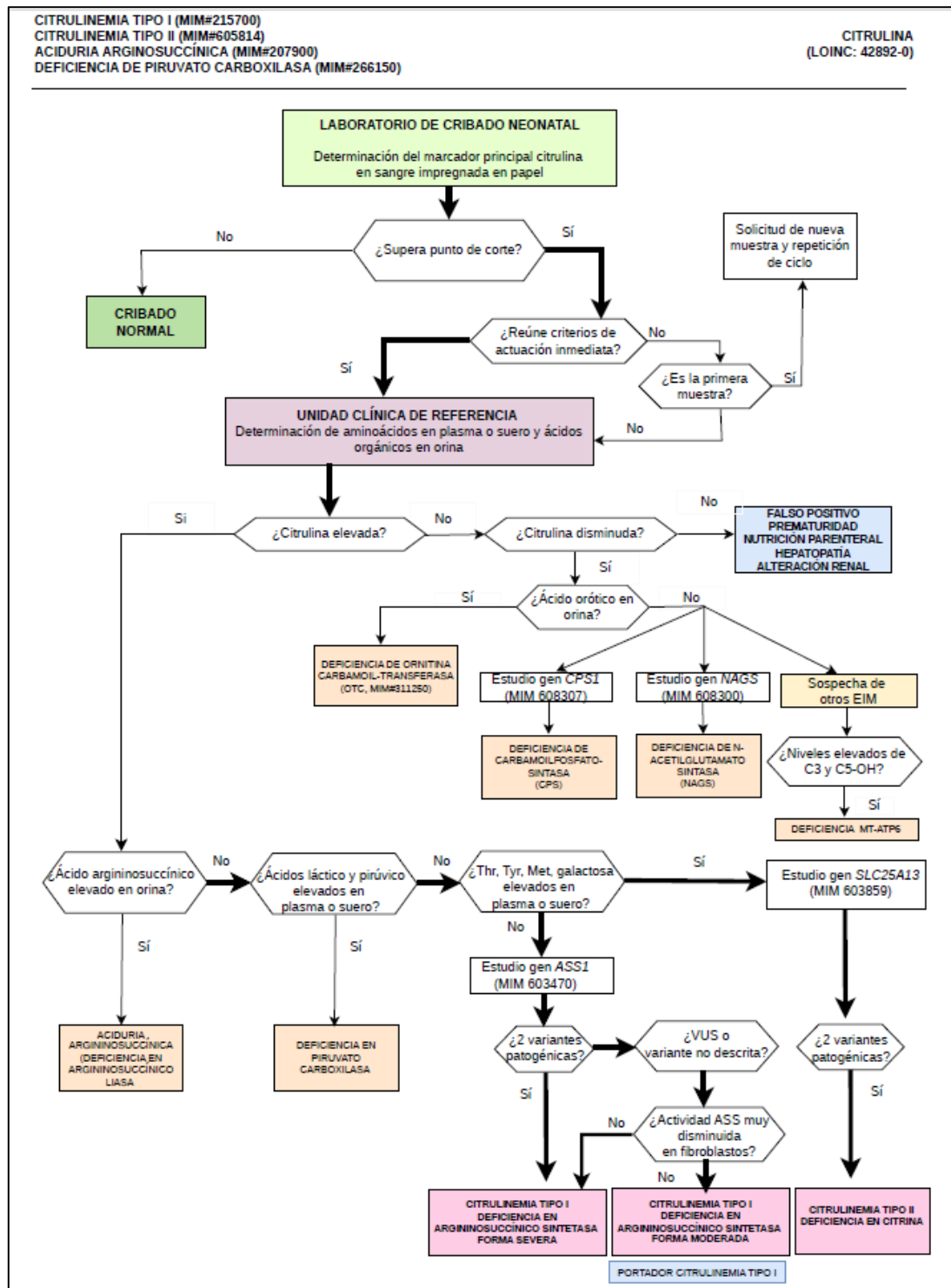


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 12 CCAA, en 6 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). 2 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria. Otra CA prevé su inclusión en el programa en 2026 (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

Bibliografía específica:

- Häberle J. (2024). Citrin deficiency-The East-side story. *Journal of inherited metabolic disease*, 47(6), 1129–1133. <https://doi.org/10.1002/jimd.12772>
- Kido, J., Makris, G., Santra, S., & Häberle, J. (2024). Clinical landscape of citrin deficiency: A global perspective on a multifaceted condition. *Journal of inherited metabolic disease*, 47(6), 1144–1156. <https://doi.org/10.1002/jimd.12722>
- Saheki, T., & Kobayashi, K. (2002). Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *Journal of Human Genetics*, 47(7), 333-341.

DEFICIENCIA DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA CORTA

Nombre: Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta / Deficiencia de SCAD / Deficiencia de ACADS

Abreviatura (siglas): SCADD

Codificación: ORPHA: 26792, OMIM: 201470, CIE-10: E71.3, CIE-11: 5C52.01.

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en la β -oxidación de ácidos grasos y cetogénesis, CIE-10 trastornos del metabolismo de los ácidos grasos.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de butirilcarnitina (C4) y del ratio C4/C2.
- Enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva, causada por un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos debida a deficiencia de la enzima acil-coA deshidrogenasa de cadena corta. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada entre 1 por cada 40.000-100.000 personas. Enfermedad bien conocida su historia natural, que cursa desde formas asintomáticas que son frecuentes hasta casos sintomáticos que debutan en periodo neonatal con riesgo de aparición de descompensaciones metabólicas potencialmente graves si no se tratan o aparecen durante la infancia con afectación neurológica como retraso en el neurodesarrollo o en edad adulta con afectación muscular con miopatía crónica. Se describe que la evolución clínica mejora con la edad. La identificación de la enfermedad se realiza en el diagnóstico diferencial para confirmación de MADD en el cribado neonatal. El diagnóstico se basa en la determinación de ácidos orgánicos en orina y de acilcarnitinas en sangre seca o plasma. Para la confirmación diagnóstica se realiza el estudio genético con identificación de variantes del gen *ACADS* (12q24.31). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *ACADS/ACAD8/ECHDC1/ETHE1*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. En algunos casos sintomáticos, se recomienda evitar el ayuno y medidas dietéticas como restricción de ácidos grasos o tratamiento farmacológico con carnitina y/o riboflavina. La vigilancia clínica para detectar de forma temprana descompensaciones metabólicas es esencial para instaurar un tratamiento precoz que evite o reduzca el daño neurológico posterior. Aunque, en estudios de revisión sobre la enfermedad (Muñoz & Merino, 2015), se cuestiona la necesidad de tratamiento en pacientes asintomáticos sin claro consenso sobre recomendaciones dietéticas y farmacológicas.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: Las CCAA han notificado a través del SICN el diagnóstico de 33 casos de esta enfermedad (12 en en año 2019, 4 en 2020, 4 en 2021, 8 en 2022 y 5 en 2023) detectados a través de programas de cribado autonómicos. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico

oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 11 CCAA, en 6 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Una CA informa de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

Bibliografía específica:

- Muñoz, P. C., & Merino, G. A. (2015). Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem, parte III: deficiencia primaria de carnitina (CUD), deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCADD), deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD). Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, Consellería de Sanidade.

DEFICIENCIA DE ISOBUTIRIL-COA DESHIDROGENASA

Nombre: Deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa / Aciduria isobutírica/ Isobutirilglicinuria.

Abreviatura (siglas): IBDD

Codificación: ORPHA: 79159, OMIM: 611283, CIE-10 E71.1, CIE-11 5C50.E0

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Aciduria Orgánica, CIE-10 Otros trastornos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de concentraciones de butirilcarnitina (C4) y del ratio C4/C2.
- Enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva, causada por un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos debido a deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa, implicada en el metabolismo del aminoácido valina. Es una enfermedad rara con una prevalencia estimada menor de 1 caso por cada 1.000.000 personas, en la literatura se describen menos de 100 casos. Enfermedad bien conocida su historia natural, en la que la mayoría de los pacientes cursan de forma asintomática y describiéndose en las formas sintomáticas afectación neurológica con hipotonía, miocardiopatía, anemia y/o retraso del crecimiento. La identificación de la enfermedad se realiza en el diagnóstico diferencial para confirmación de MADD en el cribado neonatal. El diagnóstico se basa en la determinación de ácidos orgánicos en orina y de acilcarnitinas en sangre seca o plasma y orina. Para la confirmación diagnóstica se realiza el estudio genético con identificación de variantes del gen *ACAD8* (11q25). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *ACADS/ACAD8/ ECHDC1/ETHE1*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. En algunos casos, se recomienda la administración de carnitina oral y medidas dietéticas como restricción moderada de proteínas. El tratamiento con carnitina puede revertir los problemas cardíacos y la anemia, además de mejorar el crecimiento.
- Evaluación del impacto en salud potencialmente favorable con la identificación precoz de la enfermedad: Las CCAA han notificado a través del SICN el diagnóstico de 10 casos de esta enfermedad (3 en el año 2019, 2 en 2020, 4 en 2021 y uno en 2022) detectados a través de programas de cribado autonómicos. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 9 CCAA, en 6 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). 2 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

HIPERFENILALANINEMIA POR DEFICIENCIA DE FENILALANINA HIDROXILASA, TIROSINA HIDROXILASA Y TRIPTÓFANO HIDROXILASA

Nombre de la enfermedad: Hiperfenilalaninemia por deficiencia de fenilalanina hidroxilasa, tirosina hidroxilasa y triptófano hidroxilasa / Hiperfenilalaninemia por deficiencia de DNAJC12 / Hiperfenilalaninemia no fenilcetonúrica sin deficiencia de BH4

Abreviatura (siglas): HFA-DNAJC12

Codificación: ORPHA: 508523, OMIM: 617384, CIE-10 E70.1

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en el metabolismo de la fenilalanina y tirosina, CIE-10 Trastornos del metabolismo de fenilalanina.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de fenilalanina (Phe)) y alteración de la ratio Phe/Tyr.
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, causada por un trastorno del metabolismo de los aminoácidos debido a una deficiencia de la proteína DNAJC12 que conduce a una alteración de la enzima fenilalanina hidroxilasa, tirosina hidroxilasa y triptófano hidroxilasa. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada menor de 1 caso de cada 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida su historia natural, que cursa con afectación neurológica como discapacidad intelectual grave, hiperactividad, rasgos autistas, distonía o parkinsonismo asociado a concentraciones de fenilalanina en sangre aumentadas, concentraciones de determinados metabolitos de neurotransmisores disminuidos y un metabolismo de la tetrahidrobiopterina normal. El diagnóstico se basa en la determinación de fenilalanina en sangre seca o plasma, de ácidos orgánicos y pterinas en orina y de la actividad de dihidropterina reductasa en sangre seca. En el proceso de cribado de fenilcetonuria, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad, puede identificarse HFA-DNAJC12. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *DNAJC12* (10q21.3). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *PAH/DNAJC12/PTS/ GCH1/QDPR/ PCBD1*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda medidas dietéticas con restricción de fenilalanina y tratamiento farmacológico sustitutivo con precursores de neurotransmisores deficientes junto a la administración de BH4 (sapropterina).
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información,

educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de fenilcetonuria: durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad, puede identificarse HFA-DNAJC12:

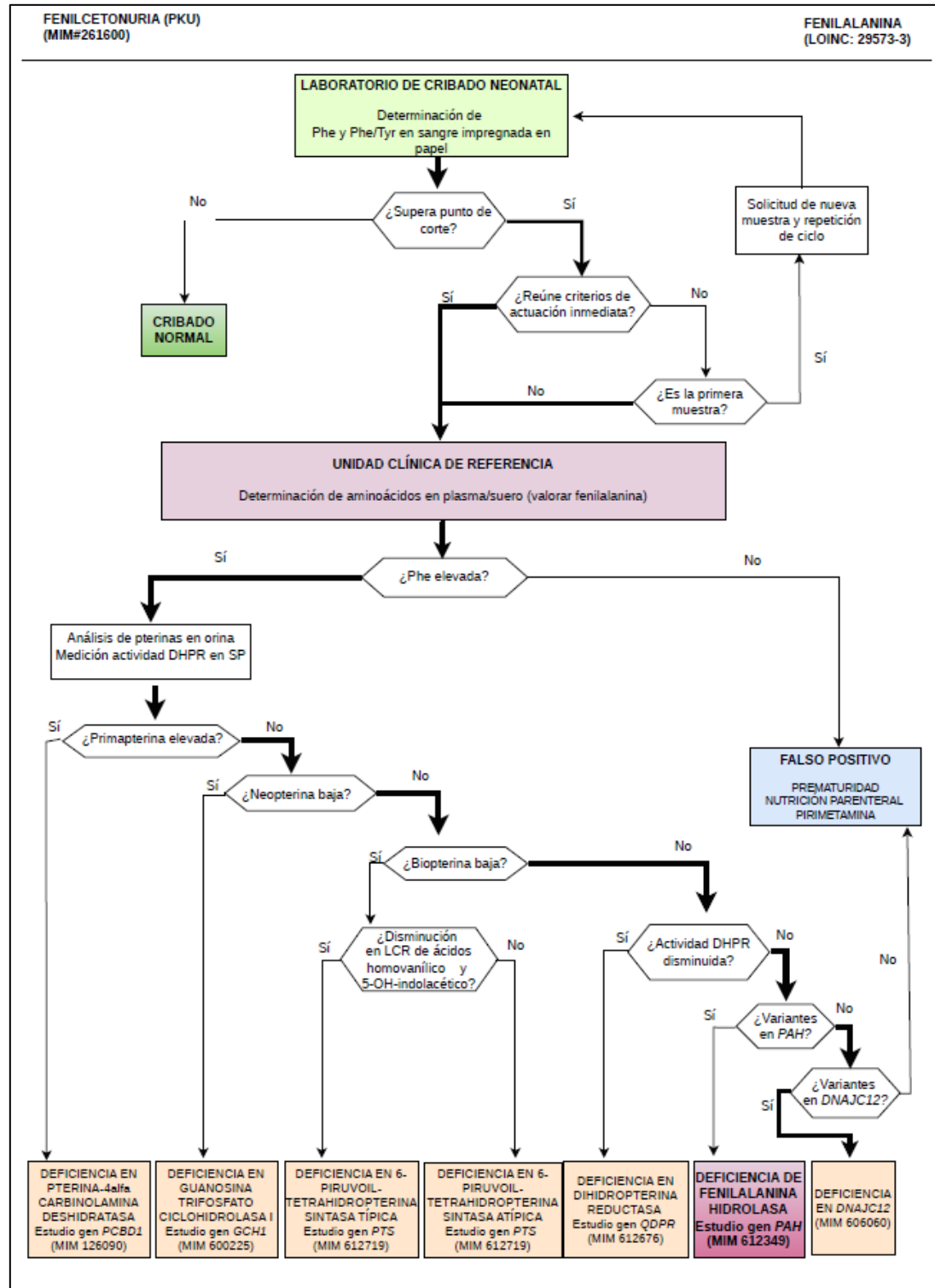


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 12 CCAA, en 4 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). 3 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad potencialmente objeto de cribado. Se identifican incertidumbres por parte de la comunidad científica en relación con la prueba de cribado, especialmente debido al riesgo de falsos negativos.

Bibliografía específica:

- Anikster, Y., Haack, T. B., Vilboux, T., Pode-Shakked, B., Thöny, B., Shen, N., Guarani, V., Meissner, T., Mayatepek, E., Trefz, F. K., Marek-Yagel, D., Martinez, A., Huttlin, E. L., Paulo, J. A., Berutti, R., Benoist, J. F., Imbard, A., Dorboz, I., Heimer, G., Landau, Y., Schiff, M. (2017). Biallelic Mutations in DNAJC12 Cause Hyperphenylalaninemia, Dystonia, and Intellectual Disability. *American journal of human genetics*, 100(2), 257–266. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.002>
- Blau, N., Martinez, A., Hoffmann, G. F., & Thöny, B. (2018). DNAJC12 deficiency: A new strategy in the diagnosis of hyperphenylalaninemias. *Molecular genetics and metabolism*, 123(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.11.005>
- Porta, F., Ponzzone, A., & Spada, M. (2020). Phenylalanine and tyrosine metabolism in DNAJC12 deficiency: A comparison between inherited hyperphenylalaninemias and healthy subjects. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 28, 77–80. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.011>
- Wong, R. S. H., Mohammad, S., Parayil Sankaran, B., Junek, R., Kim, W. T., Wotton, T., Devanapalli, B., Bhandodkar, S., & Balasubramaniam, S. (2023). Developmental delay and non-phenylketonuria (PKU) hyperphenylalaninemia in DNAJC12 deficiency: Case and approach. *Brain & development*, 45(9), 523–531. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2023.04.004>

DEFECTOS EN LA BIOSÍNTESIS DEL COFACTOR BIOPTERINA

Nombre de la enfermedad: Defectos en la biosíntesis del cofactor biopterina (BH4) incluye a:

- Hiperfenilalaninemia por deficiencia de 6-piruvil-tetrahidropterina sintasa / Deficiencia de 6-piruvil-tetrahidropterina sintasa
- Hiperfenilalaninemia por deficiencia de GTP-ciclohidrolasa / Hiperfenilalaninemia por deficiencia de guanosina trifosfato ciclohidrolasa I / Deficiencia de GTP-ciclohidrolasa I

Abreviatura (siglas): HFA-BH4s

Codificación:

- Hiperfenilalaninemia por deficiencia de 6-piruvil-tetrahidropterina sintasa = ORPHA: 13, OMIM: 261640, CIE-10 E70.1, CIE-11 5C59.01
- Hiperfenilalaninemia por deficiencia de GTP-ciclohidrolasa = ORPHA: 2102, OMIM: 600225 incluye a distonía sensible a DOPA 128230 y hiperfenilalaninemia deficiencia de BH4 233910, CIE-10 E70.1, CIE-11 5C59.01

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen):

Defectos en el metabolismo de la tetrahidrobiopterina, CIE-10 Otros trastornos metabólicos especificados.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de fenilalanina (Phe) y alteración de la ratio Phe/Tyr.
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, causada por un trastorno del metabolismo de los aminoácidos debida a una alteración en la biosíntesis de BH4, cofactor esencial para las enzimas fenilalanina hidroxilasa, tirosina hidroxilasa y triptófano hidroxilasa que conduce a hiperfenilalaninemia y a deficiencia central de dopamina y serotonina. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada menor de 1 caso de cada 1.000.000 personas (siendo la hiperfenilalaninemia por deficiencia de 6-piruvil-tetrahidropterina sintasa aproximadamente causa en el 50% de los casos de deficiencias de BH4 asociadas a hiperfenilalaninemias). Enfermedad bien conocida su historia natural, en la que las manifestaciones clínicas suelen presentar en el primer año de vida, con afectación neurológica como hipotonía, alteraciones del desarrollo motor y cognitivo, trastornos del movimiento o de la deglución asociado a concentraciones de fenilalanina en sangre aumentados y concentraciones determinados metabolitos de neurotransmisores disminuidos. La identificación de la enfermedad se realiza en el diagnóstico diferencial para confirmación de PKU/HFA en el cribado neonatal. El diagnóstico se basa en la determinación de fenilalanina en sangre seca o plasma, de ácidos orgánicos y pterinas en orina, y de la actividad de dihidropterina reductasa en sangre seca. En el proceso de cribado de fenilcetonuria, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse HFA-BH4s. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *PTS* (11q23.1) en la hiperfenilalaninemia por deficiencia de 6-piruvil-tetrahidropterina sintasa o del gen *GCH1* (14q22.2) en la hiperfenilalaninemia por deficiencia de GTP-ciclohidrolasa. Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *PAH/DNAJC12/PTS/GCH1/QDPR/PCBD1*.

Patrón de marcadores bioquímicos en el diagnóstico diferencial de las hiperfenilalaninemias:

TABLA 1. Patrón de marcadores bioquímicos para el diagnóstico diferencial de la hiperfenilalaninemia.

OMIM	Enzima	Gen	Phe (S)	Neo (S,O)	Bio (S,O)	Pri (S,O)	Neo (LCR)	Bio (LCR)	5HIAA (LCR)	HVA (LCR)	5MTHF (LCR)	DHPR (Eri)
261600	Fenilalanina hidroxilasa PAH (EC 1.14.16.1)	PAH	↑	n-↑	n-↑	n	n	n	n	n	n	n
264070	Pterin 4αcarbinolamina dehidratasa PCD (EC 4.2.1.96)	PCBD	↑	↑	n-↓	↑	n	n	n	n	n	n
261630	Dihidrobiopterina reductasa DHPR (EC 1.6.99.7)	QDPR	↑	n	↑	n	n	↑	↓	↓	n-↓	↓
182125	Sepiapterina reductasa SR (EC 1.1.1.153)	SPR	n	n	n	n	n	↑	↓	↓	n	n
261640	6-piruvoyl tetrahydrobiopterina sintasa PTPS (EC 4.6.1.10)	PTS	↑	↑	↓	n	↑	↓	↓	↓	n	n
233910	GPT ciclohidrolasa I (aut. recesiva) GPTCH (EC 3.5.4.16)	GCH1	↑	↓	↓	n	↓	↓	↓	↓	n	n
600225	GPT ciclohidrolasa I (aut. dominante) GPTCH (EC 3.5.4.16)	GCH1	n	n	n	n	↓	↓	n-↓	↓	n	n

Phe: fenilalanina; Neo: neopterin; Bio: biopterina; Pri: primapterina; 5HIAA: ácido 5hidroxiindolacético; HVA: ácido homovanílico; 5MTHFR: 5metiltetrahidrofolato; S: sangre; O: orina; LCR: líquido cefalorraquídeo; n: normal.

Imagen tomada de Gil-Ortega, D et al. (2018).

Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo

- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda medidas dietéticas como restricción de fenilalanina y tratamiento farmacológico sustitutivo con precursores de neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos deficientes junto a la administración de BH4 oral (sapropterina).
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: Una CA ha notificado a través del SICN el diagnóstico de un caso de esta enfermedad en 2022 detectado a través del programa de cribado autonómico. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de fenilcetonuria: durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad, puede identificarse HFA-BH4s:

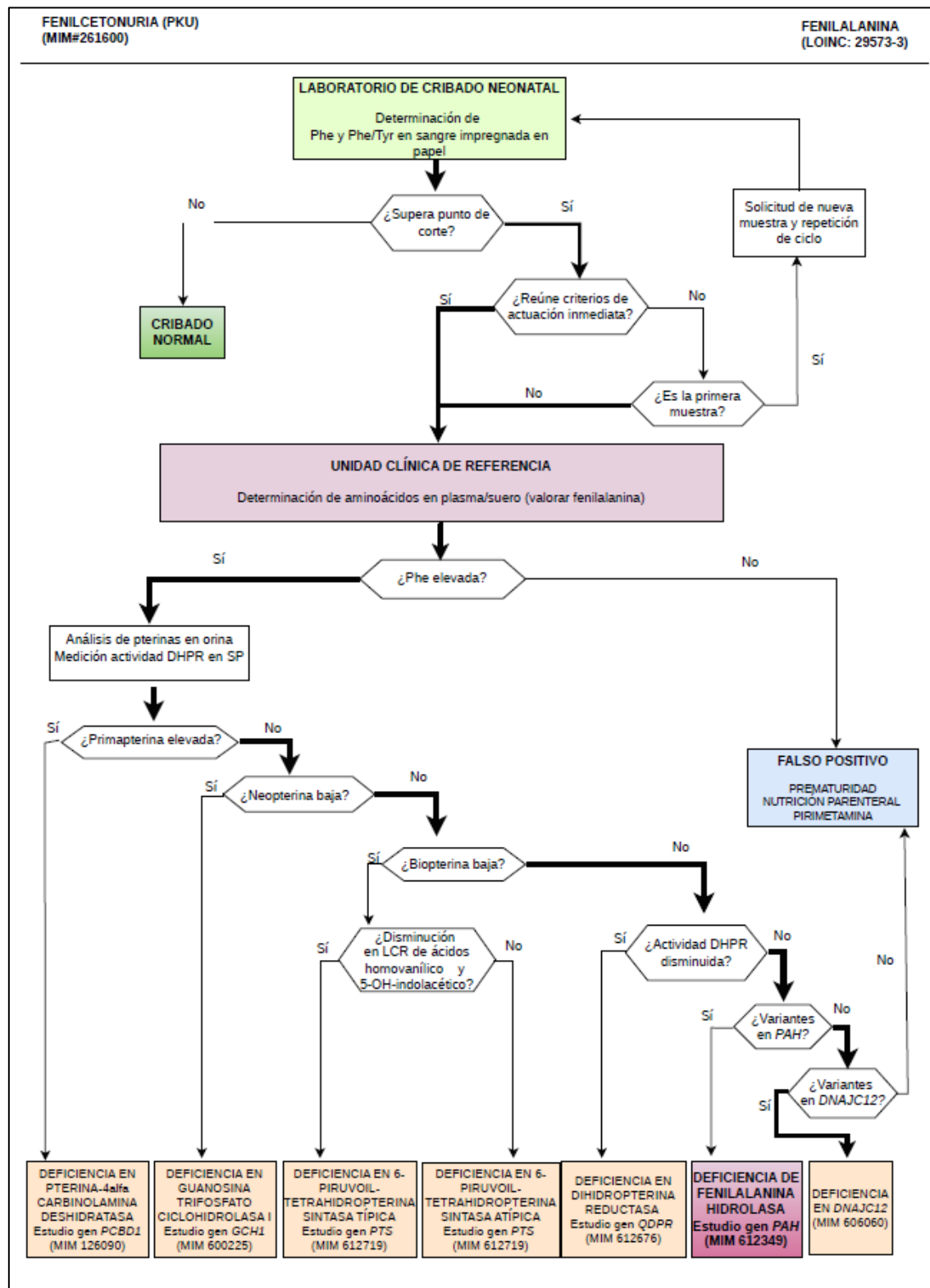


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 12 CCAA, en 4 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). 4 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad potencialmente objeto de cribado.

Bibliografía específica:

- Thöny, B., Auerbach, G. y Blau, N. (2000). Biosíntesis, regeneración y funciones de la tetrahidrobiopterina. La revista bioquímica, 347 Parte 1(Parte 1), 1–16

DEFECTOS EN LA REGENERACIÓN DEL COFACTOR BIOPTERINA

Nombre de la enfermedad: Defectos en la regeneración del cofactor biopterina (BH4) incluye a:

- Deficiencia de dihidropteridina reductasa / Deficiencia en DHPR.
- Deficiencia de pterin-4 alfa-carbinolamina deshidratasa / Hiperfenilalaninemia con primapterinuria / Hiperfenilalaninemia por deficiencia de deshidratasa.

Abreviatura (siglas): HFA-BH4r

Codificación:

- Deficiencia de dihidropteridina reductasa= ORPHA: 226, OMIM: 261630, CIE-10 E70.1, CIE-11 5C59.01
- Hiperfenilalaninemia por deficiencia de deshidratasa = ORPHA: 1578, OMIM: 264070, CIE-10 E70.1, CIE-11 5C59.01

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen):

Defectos en el metabolismo de la tetrahidrobiopterina, CIE-10 Otros trastornos metabólicos especificados.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de fenilalanina (Phe) y alteración de la ratio Phe/Tyr.
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, causada por un trastorno del metabolismo de los aminoácidos debido a una alteración en el reciclaje/regeneración de BH4, cofactor esencial para las enzimas fenilalanina hidroxilasa, tirosina hidroxilasa y triptófano hidroxilasa que conduce no sólo a hiperfenilalaninemia sino también a deficiencia central de dopamina y serotonina. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada menor de 1 caso de cada 1.000.000 personas (siendo la deficiencia de dihidropteridina la segunda causa de las deficiencias de BH4 asociadas a hiperfenilalaninemia). Enfermedad bien conocida su historia natural, en la que las manifestaciones clínicas suelen aparecer en el primer año de vida con afectación neurológica que incluye hipotonía, alteraciones del desarrollo motor y cognitivo, epilepsia y/o trastornos del movimiento asociado a concentraciones de fenilalanina en sangre aumentados y concentraciones de determinados metabolitos de neurotransmisores disminuidos. La identificación de la enfermedad se realiza en el diagnóstico diferencial para confirmación de PKU/HFA en el cribado neonatal. El diagnóstico se basa en la determinación de fenilalanina en sangre seca o plasma, de ácidos orgánicos y pterinas en orina, y de la actividad de dihidropterina reductasa en sangre seca. En el proceso de cribado de fenilcetonuria, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse HFA-BH4r (panel de genes común). La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *QDPR* (4p15.32) en la deficiencia de dihidropteridina reductasa o del gen *PCBD1* (10q22.1) en la hiperfenilalaninemia por deficiencia de deshidratasa. Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *PAH/DNAJC12/PTS/GCH1/QDPR/PCBD1*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda medidas dietéticas como restricción de

fenilalanina y tratamiento farmacológico sustitutivo con precursores de neurotransmisores dopaminérgicos y serotoninérgicos deficientes junto a la administración de BH4 oral (sapropterina).

- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: Una CA ha notificado a través del SICN el diagnóstico de un caso de esta enfermedad en 2022 detectado a través del programa de cribado autonómico. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de fenilcetonuria: durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad, puede identificarse HFA-BH4r:

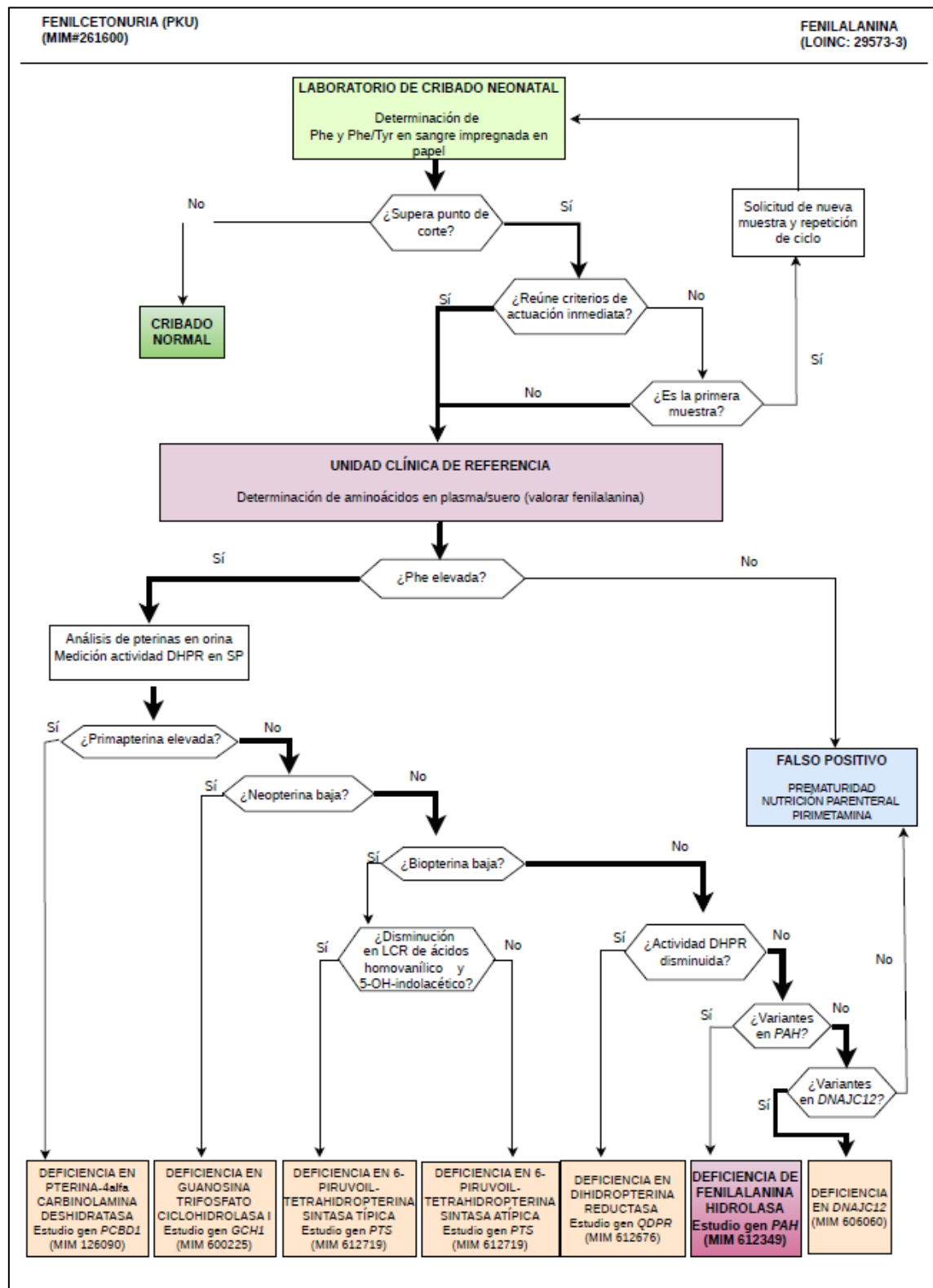


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 12 CCAA, en 4 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). 4 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad potencialmente objeto de cribado.



TIROSINEMIA TIPO II

Nombre de la enfermedad: Tirosinemia tipo II / Síndrome de Richner-Hanhart / Tirosinemia por deficiencia de tirosina aminotransferasa / Tirosinemia por deficiencia de TAT / Queratosis palmoplantar-distrofia corneal

Abreviatura (siglas): TYR-II

Codificación: ORPHA: 28378, OMIM: 276600, CIE-10 E70.2, CIE-11 5C50.12

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en el metabolismo de la fenilalanina y tirosina, CIE-10 Trastornos del metabolismo de tirosina.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de tirosina (Tyr).
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, causada por un trastorno del metabolismo de los aminoácidos debido a una deficiencia de tirosina aminotransferasa. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada menor de 1 caso de cada 1.000.000 personas, con 150 casos descritos en la literatura siendo más común en poblaciones árabes y mediterráneas. Enfermedad bien conocida su historia natural, cuyas manifestaciones clínicas aparecen durante el primer año de vida, con afectación ocular con lesiones corneales que pueden provocar disminución de agudeza visual y afectación cutánea con hiperqueratosis palmo-plantar dolorosa; asimismo en algunos casos existe afectación neurológica con déficit intelectual variable, trastornos de conducta, ataxia y/o crisis epilépticas. El diagnóstico se basa en la determinación de tirosina en sangre seca o plasma y en orina, así como la determinación de succinilacetona en orina para el diagnóstico diferencial con tirosinemia tipo I. En el proceso de cribado de tirosinemia tipo I, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse TYR-II (panel de genes común). La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *TAT* (16q22.2). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *FAH/TAT/HPD*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones de forma precoz. Se recomienda medidas dietéticas con restricción de fenilalanina y tirosina, que conlleva a resolución de las manifestaciones clínicas.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: Una CA ha notificado a través del SICN el diagnóstico de un caso de esta enfermedad en 2022 detectado a través del programa de cribado autonómico. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un

diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de tirosinemia tipo I: durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse TYR-II:

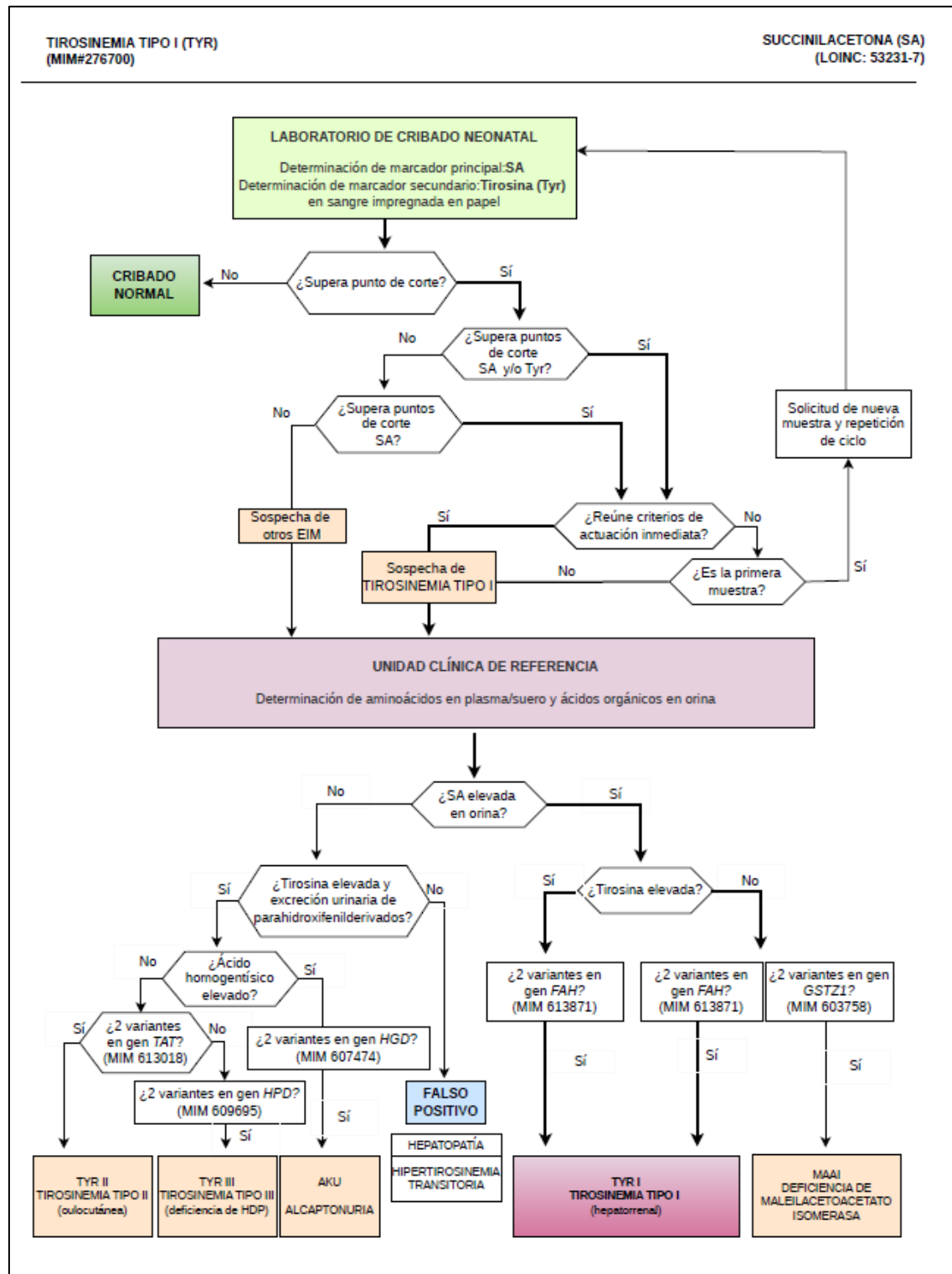


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM



Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 12 CCAA, en 4 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). 3 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria. Una de ellas prevé su inclusión en el programa en 2026 (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad potencialmente objeto de cribado.



TIROSINEMIA TIPO III

Nombre de la enfermedad: Tirosinemia tipo III / Tirosinemia por deficiencia de 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa / Tirosinemia por deficiencia de HPD / Tirosinemia por deficiencia de la oxidasa del ácido 4-hidroxifenilpiruvico

Abreviatura (siglas): TYR-III

Codificación: ORPHA: 69723, OMIM: 276710, CIE-10 E70.2, CIE-11 5C50.1Y

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en el metabolismo de la fenilalanina y tirosina, CIE-10 Trastornos del metabolismo de tirosina.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de tirosina (Tyr).
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, causada por un trastorno del metabolismo de los aminoácidos debido a una deficiencia de 4-hidroxifenil-piruvato dioxigenasa. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada menor de 1 caso de cada 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida su historia natural, que cursa desde formas asintomáticas hasta formas de presentación graves con afectación neurológica con discapacidad intelectual variable, ataxia, temblores y/o crisis epilépticas. El diagnóstico se basa en la determinación de tirosina en sangre seca o plasma y en orina, así como la determinación de succinilacetona en orina para el diagnóstico diferencial con tirosinemia tipo I. En el proceso de cribado de tirosinemia tipo I, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse TYR-III (panel de genes común). La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *HPD* (12q24.31). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *FAH/TAT/HPD*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda medidas dietéticas con restricción de fenilalanina y tirosina.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de tirosinemia tipo I: durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse TYR-III:

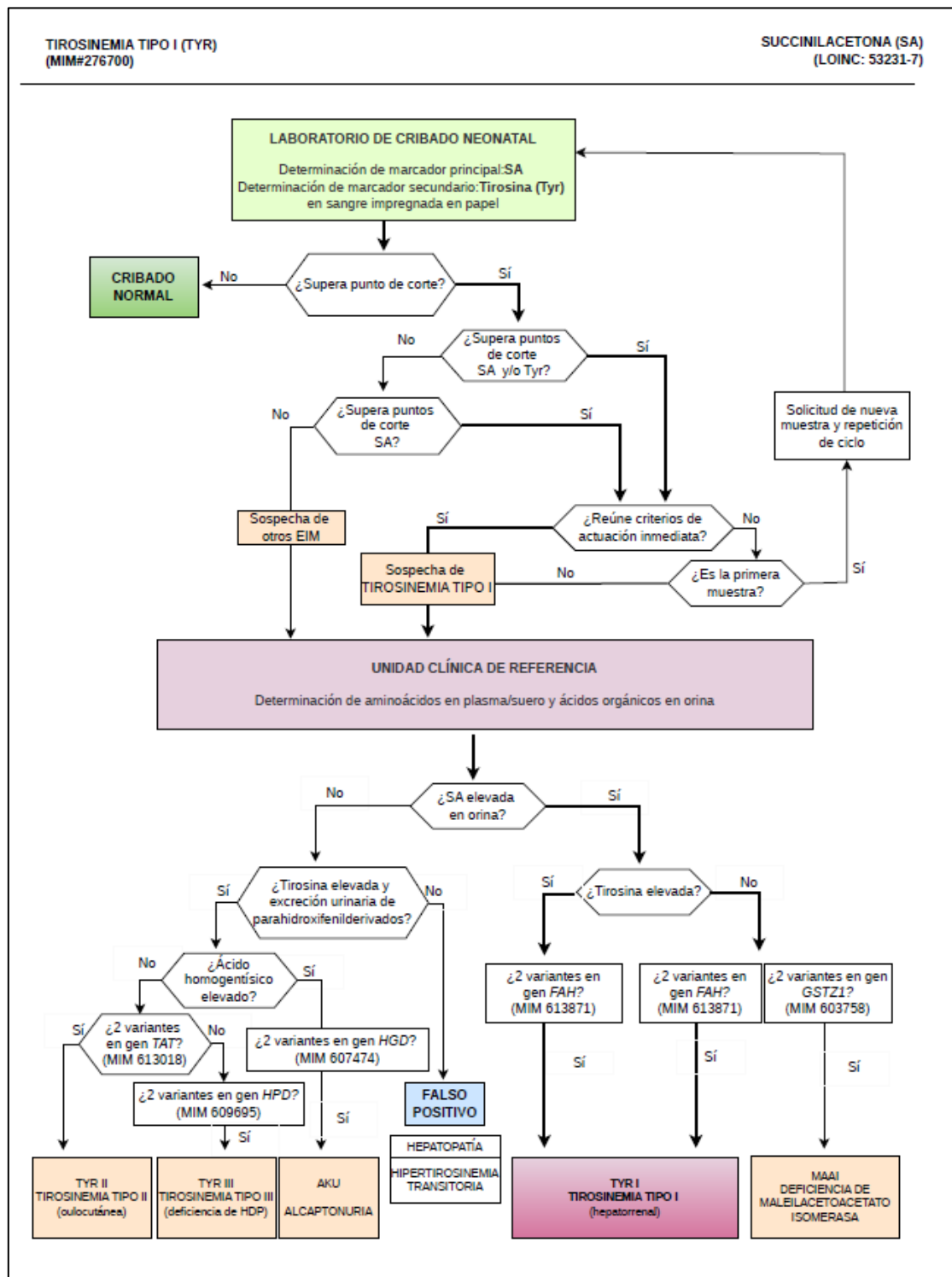


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 13 CCAA, en 4 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). 3 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria. Una de ellas prevé su inclusión en el programa en 2026 (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad potencialmente objeto de cribado.

DEFICIENCIA DE 2-METILBUTIRIL-COA DESHIDROGENASA

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa / 2-Metilbutirilglicinuria / Aciduria 2-metilbutírica / Deficiencia de SBCAD / Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta-ramificada

Abreviatura (siglas): 2MBG

Codificación: ORPHA: 79157, OMIM: 610006, CIE-10 E71.1, CIE-11 5C50.E0

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Aciduria Orgánica, CIE-10: Otros trastornos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de isovalericarnitina (C5) y las relaciones C5/C0 y C5/C2.
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva. Está causada por un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos, debido a una deficiencia de la enzima 2-metilbutiril-CoA-deshidrogenasa, implicada en el metabolismo del aminoácido leucina. Es una enfermedad rara con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, que cursa desde formas asintomática (mayoritarias) hasta formas de presentación grave con aparición de crisis metabólicas que si no se tratan pueden conllevar a complicaciones neurológicas graves potencialmente mortales. La identificación de la enfermedad se realiza en el diagnóstico diferencial para confirmación de acidemia isovalérica en el cribado neonatal. El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones elevados de acilcarnitina C5 en plasma o en sangre seca y en orina, junto con el aumento de la excreción urinaria de 2-metilbutirilglicina en el perfil de ácidos orgánicos. En el proceso de cribado de acidemia isovalérica, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse 2MBG (panel de genes común). La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético, identificación de variantes del gen *ACADSB* (10q26.13). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *IVD/ACADSB*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda la suplementación con carnitina oral, evitar fármacos como el valproico. La vigilancia clínica para detectar de forma temprana descompensaciones metabólicas es esencial para instaurar un tratamiento precoz, que evite o reduzca daños posteriores a nivel neurológico.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de acidemia isovalérica, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse 2MBG:

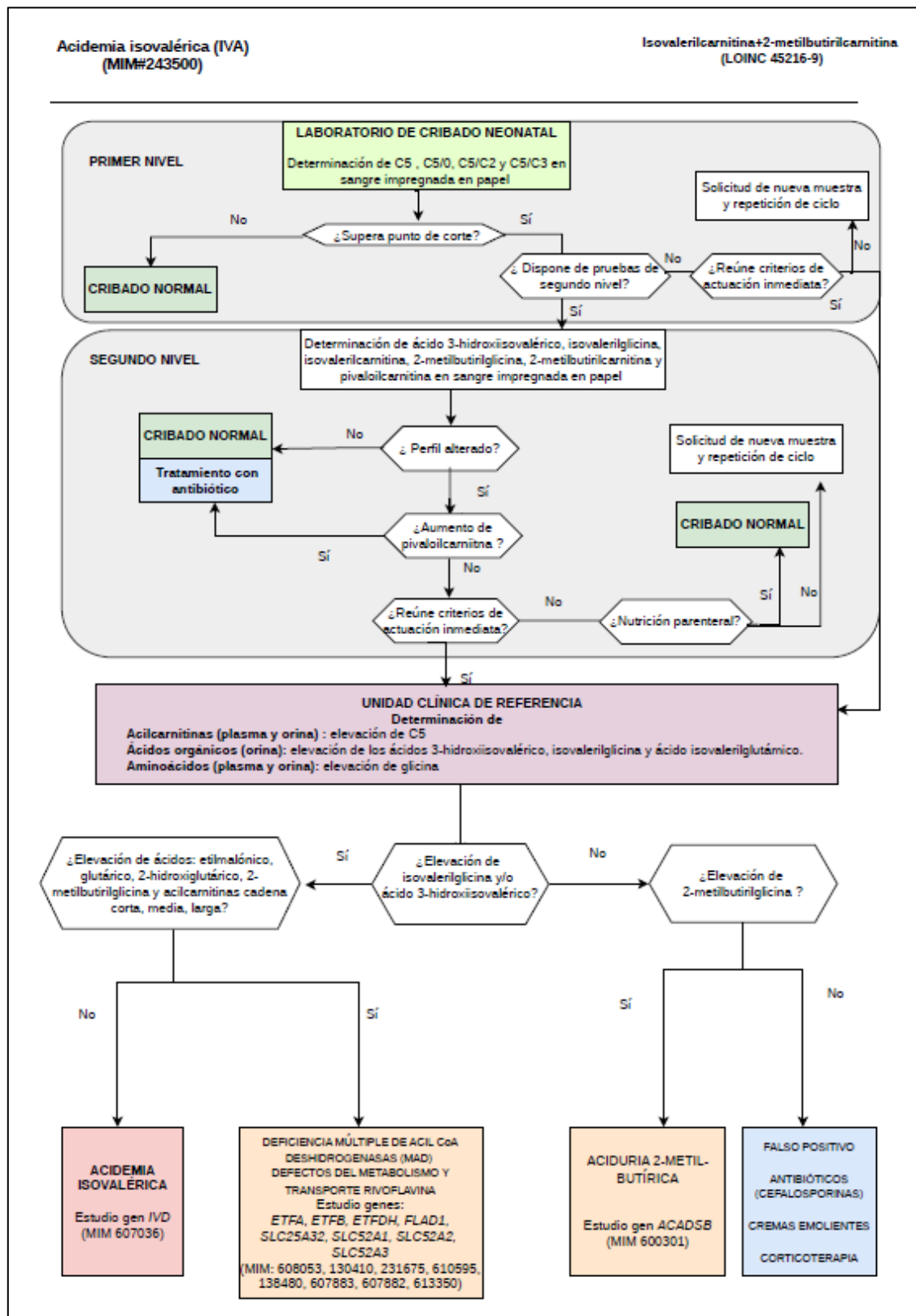


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 11 CCAA, en 7 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). 2 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria. (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

Bibliografía específica:

- Porta, F., Chiesa, N., Martinelli, D. y Spada, M. (2019). Espectro clínico, bioquímico y molecular de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta/ramificada: dos casos nuevos y revisión de la literatura. Revista de endocrinología y metabolismo pediátrico: JPem, 32 (2), 101–108. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0311>

ACIDEMIA GLUTÁRICA TIPO III

Nombre de la enfermedad: Aciduria glutárica tipo III / Deficiencia de glutaril-CoA oxidasa

Abreviatura (siglas): GA-III

Codificación: ORPHA: 35706, OMIM: 231690, CIE-10 E72.3, CIE-11 5C50.E0

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Aciduria Orgánica, CIE-10: Otros trastornos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de glutarilcarnitina (C5DC).
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos, en concreto es un déficit peroxisomal de glutiril-CoA oxidasa. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso por cada 1.000.000 personas, se han descrito pocos casos en la literatura. No se ha asociado con un fenotipo clínico específico. Los casos aislados identificados en la literatura fueron algunos asintomáticos, y en los que se registra síntomas, se describieron trastornos gastrointestinales como vómitos cíclicos o alteraciones morfológicas cerebrales como anomalías simétricas periventriculares y de sustancia blanca cerebral. El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones elevados de ácido glutárico en sangre seca o plasma y orina. En el proceso de cribado de acidemia glutárica tipo I, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse GA-III (panel de genes común). La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *SUGCT* (7p14.1). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *GCDH/C7ORF10* (es *SUGCT*).
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a lograr un óptimo control sintomático con vigilancia de complicaciones. Existen incertidumbres sobre el fenotipo clínico específico sobre esta enfermedad, por lo que el tratamiento se adaptaría al estudio y síntomas que apareciesen.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, aunque presenta incertidumbres al no existir un fenotipo clínico específico ya que se adaptaría al estudio y los síntomas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de acidemia glutárica tipo I: durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse GA-III.

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria como enfermedad de "panel

secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento) en 3 CCAA. 5 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria. (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

Bibliografía específica:

- Waters, P. J., Kitzler, T. M., Feigenbaum, A., Geraghty, M. T., Al-Dirbashi, O., Bherer, P., Auray-Blais, C., Gravel, S., McIntosh, N., Siriwardena, K., Trakadis, Y., Brunel-Guitton, C., & Al-Hertani, W. (2018). Glutaric Aciduria Type 3: Three Unrelated Canadian Cases, with Different Routes of Ascertainment. *JIMD reports*, 39, 89–96. https://doi.org/10.1007/8904_2017_49
- Huggins, E., Jackson, D. G., Young, S. P., & Kishnani, P. S. (2024). Whole exome sequencing reveals a dual diagnosis of BCAP31-related syndrome and glutaric aciduria III. *Molecular genetics and metabolism reports*, 40, 101117. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2024.101117>
- Dorum, S., Havalı, C., Görükmez, Ö., & Görükmez, O. (2020). Two patients with glutaric aciduria type 3: a novel mutation and brain magnetic resonance imaging findings. *The Turkish journal of pediatrics*, 62(4), 657–662. <https://doi.org/10.24953/turkjp.2020.04.017>

ACIDURIA 3-METILGLUTACÓNICA TIPO I

Nombre de la enfermedad: Aciduria 3-metilglutacónica tipo I / Deficiencia de 3-metilglutaconil-CoA hidratasa / Deficiencia de 3MG-CoA hidratasa / MGA1

Abreviatura (siglas): 3MGA

Codificación: ORPHA: 67046, OMIM: 250950, CIE-10 E71.1, CIE-11 5C50.E0

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Aciduria Orgánica, CIE-10: Otros trastornos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de 3-hidroxisovalerilcarnitina (C5OH) y metilglutarilcarnitina (C6DC).
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva, causada por un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos debido a una deficiencia de la enzima 3-metilglutaconil CoA-hidratasa implicado en la degradación del aminoácido leucina. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida su historia natural, cuyas manifestaciones clínicas suelen aparecer en periodo neonatal o primer año de vida con afectación metabólica como acidosis y/o hipoglucemias y afectación neurológica como retraso del neurodesarrollo variable, distonía, espasticidad, convulsiones y/o atrofia de los ganglios basales. El diagnóstico se basa en la detección de determinadas acilcarnitinas en sangre seca o plasma y de acilcarnitinas y ácidos orgánicos en orina. En el proceso de cribado de la aciduria 3-hidroxil-3 metilglutárica, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse 3MGA (panel de genes común). La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *AUH* (9q22.2). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *HMGCL/AUH*. Si no se identifican mutaciones o el resultado del estudio genético no es concluyente se puede realizar el estudio de actividad enzimática en fibroblastos cultivados.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda medidas dietéticas con restricción de leucina y suplementación con carnitina oral, en algunos casos.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo de cribado de beta-cetotilasa y aciduria 3-hidroxi-3 metilglutárica, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse 3MGA:

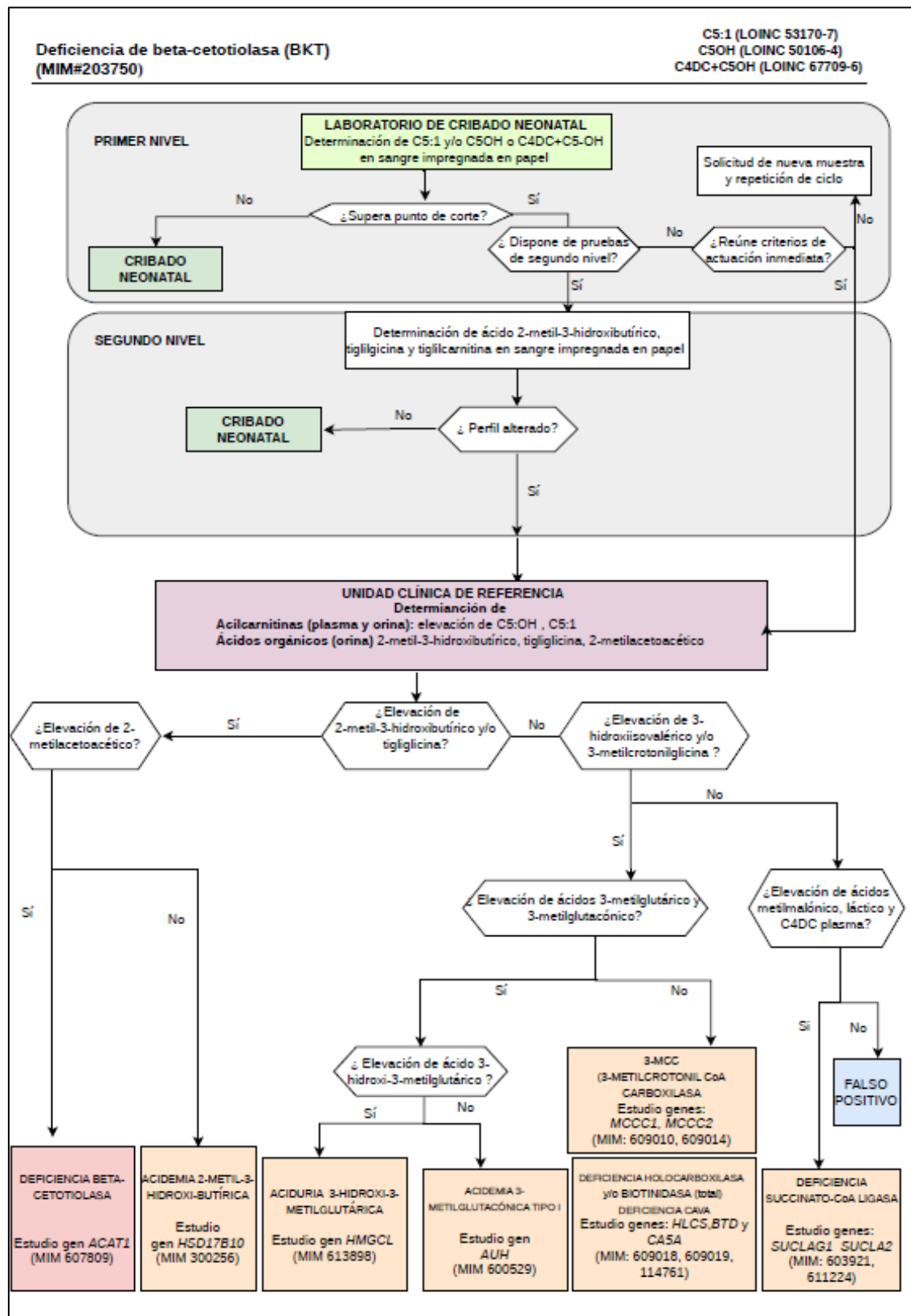


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 13 CCAA, en 6 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). 3 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria. (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

Bibliografía específica:

- Ly, T. N., Peters, V., Gibson, K. M., Liesert, M., Buckel, W., Wilcken, B., ... & Zschocke, J. (2003). Mutations in the AUH gene cause 3-methylglutaconic aciduria type I. Human mutation, 21(4), 401-407.

ACIDURIA 2-METIL-3-HIDROXIBUTÍRICA

Nombre de la enfermedad: Aciduria 2-metil-3-hidroxitetráica / Deficiencia de 2-metil-3-hidroxitetráil-CoA deshidrogenasa / Deficiencia de HSD10 / Deficiencia de MHBD

Abreviatura (siglas): MHBDD

Codificación: ORPHA: 391417, OMIM: 300438, CIE-10 E72.8, CIE-11 5C52.01

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Aciduria Orgánica, CIE-10: Otros trastornos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de 3-hidroxisovalerilcarnitina (C5OH) y tiglicilcarnitina (C5:1).
- Enfermedad metabólica de herencia ligada al cromosoma X. Es un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos debido a una deficiencia de la enzima 2-metil-3-hidroxitetráil-CoA deshidrogenasa implicada en el metabolismo del aminoácido isoleucina. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida su historia natural, con manifestaciones clínicas variables, siendo la afectación más grave en varones como enfermedad neurodegenerativa progresiva que puede iniciarse en periodo neonatal asociada a miocardiopatía en el primer o segundo año de vida. Las mujeres suelen ser asintomáticas o presentan deterioro cognitivo no progresivo con afectación variable. En el proceso de cribado de la beta-cetotiolasa durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse MHBDD. El diagnóstico se basa en la detección de determinadas acilcarnitinas en sangre seca o plasma y de acilcarnitinas y ácidos orgánicos en orina. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *HSD17B10* (Xp11.22). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *MCCC1/MCCC2/HMGCL/AUH/HSD17B10/HLCS/ACAT1*. Si no se identifican mutaciones o el resultado del estudio genético no es concluyente se puede realizar el estudio de actividad enzimática en fibroblastos cultivados.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda medidas dietéticas con restricción de proteínas, suplementación con carnitina oral y evitar fármacos como el valproico. Existen incertidumbres del control metabólico sobre la prevención y mejora del deterioro psicomotor.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado durante el proceso de cribado conjunto de otras enfermedades:

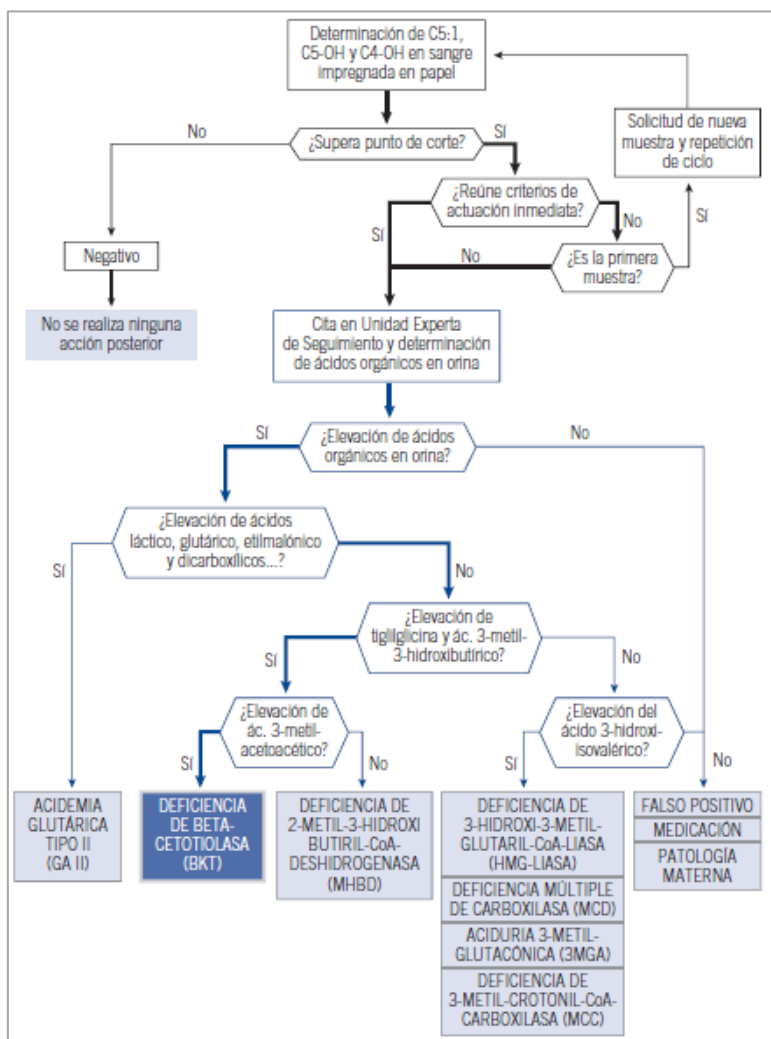


Imagen tomada de Colon-Mejeras et al. (2018). Algoritmos de cribado neonatal, Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo.

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 8 CCAA, en 7 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). 5 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria. (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

OTRAS ACIDURIAS 3-METILGLUTACÓNICAS

Nombre de la enfermedad: Otras acidurias 3-metilglutacónicas

Abreviatura (siglas): Otras 3MGA

Codificación: ORPHA: 289902, OMIM: 302060/ 614739/ 258501, 165300/ 618329/ 610198/ 616271/617248/ 617698/ 614052/ 604273/ 614691, 212350/ 618120/ 614053

- Aciduria 3-metilglutacónica tipo II / Síndrome de Barth ORPHA::111
- Aciduria 3-metilglutacónica tipo III ORPHA::67047
- Aciduria 3-metilglutacónica tipo IV ORPHA::67048
- Aciduria 3-metilglutacónica tipo VIII ORPHA::505208
- Aciduria 3-metilglutacónica tipo IX ORPHA::505216
- Miocardiopatía dilatada con ataxia ORPHA::66634
- Síndrome MEGDEL ORPHA::352328
- Síndrome de aciduria 3-metilglutacónica-catarata neonatal- afectación neurológica- neutropenia congénita ORPHA::445038

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Aciduria Orgánica (en diferentes apartados según genes).

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de metilglutarilcarnitina (C6DC).
- Se trata de un grupo de enfermedades metabólicas dentro de los trastornos del metabolismo de los ácidos orgánicos, por alteraciones en el metabolismo del aminoácido leucina. Son enfermedades raras de herencia autosómica o ligada al cromosoma X, según el tipo de 3MGA, todas ellas con prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedades bien conocidas, en las que las manifestaciones clínicas varían según el tipo de 3MGA: en la tipo II puede aparecer miocardiopatía dilatada, infecciones recurrentes debidas a neutropenia, miopatía esquelética y/o retraso en el crecimiento; en la tipo III, atrofia óptica bilateral, afectación neurológica con hipotonía, coreoatetosis, ataxia cerebelar y/o nistagmus; en la tipo IV, retraso psicomotor, afectación neurológica con hipertonicidad, hipotonía o atrofia óptica, afectación cardíaca, muscular o hepática; en la tipo V, miocardiopatía dilatada y/o ataxia cerebelar, entre otros. El diagnóstico se basa en la detección de determinadas acilcarnitinas en sangre seca o plasma, aminoácidos en plasma y ácidos orgánicos en orina. En el proceso de cribado de la aciduria 3-hidroxi-3 metilglutárica, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse otras 3MGA. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes de los genes *TAZ/SERAC1/OPA3/QIL1/DNAJC19/CLPB/HTRA2/TIMM50/TMEM70/ATPAF2/AGK/ATP5F1A/ATP5F1D/ATP5F1E/ATP5MD*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. En algunos tipos de 3MGA, puede hacer casos que lleguen a precisar trasplante cardíaco tras fallo cardíaco irreversible, antibioterapia y

estimulantes de granulocitos en casos de neutropenias severas. Su pronóstico ha mejorado con la detección temprana y las mejoras en las terapias.

- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado en el proceso de cribado de la aciduria 3-hidroxi-3 metilglutárica: durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse 3MGA.

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento) en 2 CCAA. 3 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria. (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

HIPERMETIONINEMIA POR DEFICIENCIA DE MAT I/III

Nombre de la enfermedad: Hipermetioninemia por deficiencia de MAT I/III / Deficiencia de MAT I/III / Enfermedad de Mudd

Abreviatura (siglas): MATD-I/III

Codificación: ORPHA: 168598, OMIM: 250850, CIE-10 E72.1, CIE-11 5C50.B

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en el metabolismo de los aminoácidos azufrados, CIE-10: Otros trastornos del metabolismo de aminoácidos.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de las concentraciones de metionina (Met) y alteración del ratio Met/Phe.
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos, causado por déficit de la enzima metionina adenosiltransferasa 1A (MAT) implicada en el metabolismo de los aminoácidos azufrados y de las vitaminas B12 y folato. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, con una forma de presentación grave con afectación neurológica como trastornos del movimiento, alteraciones de la mielinización, discapacidad intelectual y/o trastornos del lenguaje asociado a hipermetioninemia; aunque es frecuente que la enfermedad curse de forma leve o asintomática. El diagnóstico se basa en la detección de concentración de metionina en sangre seca o plasma y orina, y en la determinación de homocisteína total en plasma para el diagnóstico diferencial de la homocistinuria clásica. También se puede valorar s-adenosilmetioninas y s-adenosilhomocisteína en plasma para conocer el tipo de hipermetioninemia. En el proceso de cribado de la homocistinuria clásica durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse MATD-I/III. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *MAT1A* (10q22.3). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *CBS/MAT1A/ GNMT/AHCY/ADK*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. En los casos de presentación grave, se recomienda la monitorización de las concentraciones de metionina con implementación de medidas dietéticas como restricción parcial proteica y tratamiento oral con S-adenosilmetionina, en algunos casos.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: Las CCAA han notificado a través del SICN el diagnóstico de 8 casos de esta enfermedad (2 en en año 2019, 2 en 2020 y 4 en 2022) detectados a través de programas de cribado autonómicos. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales

esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de homocistinuria, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse MATD-I/III:

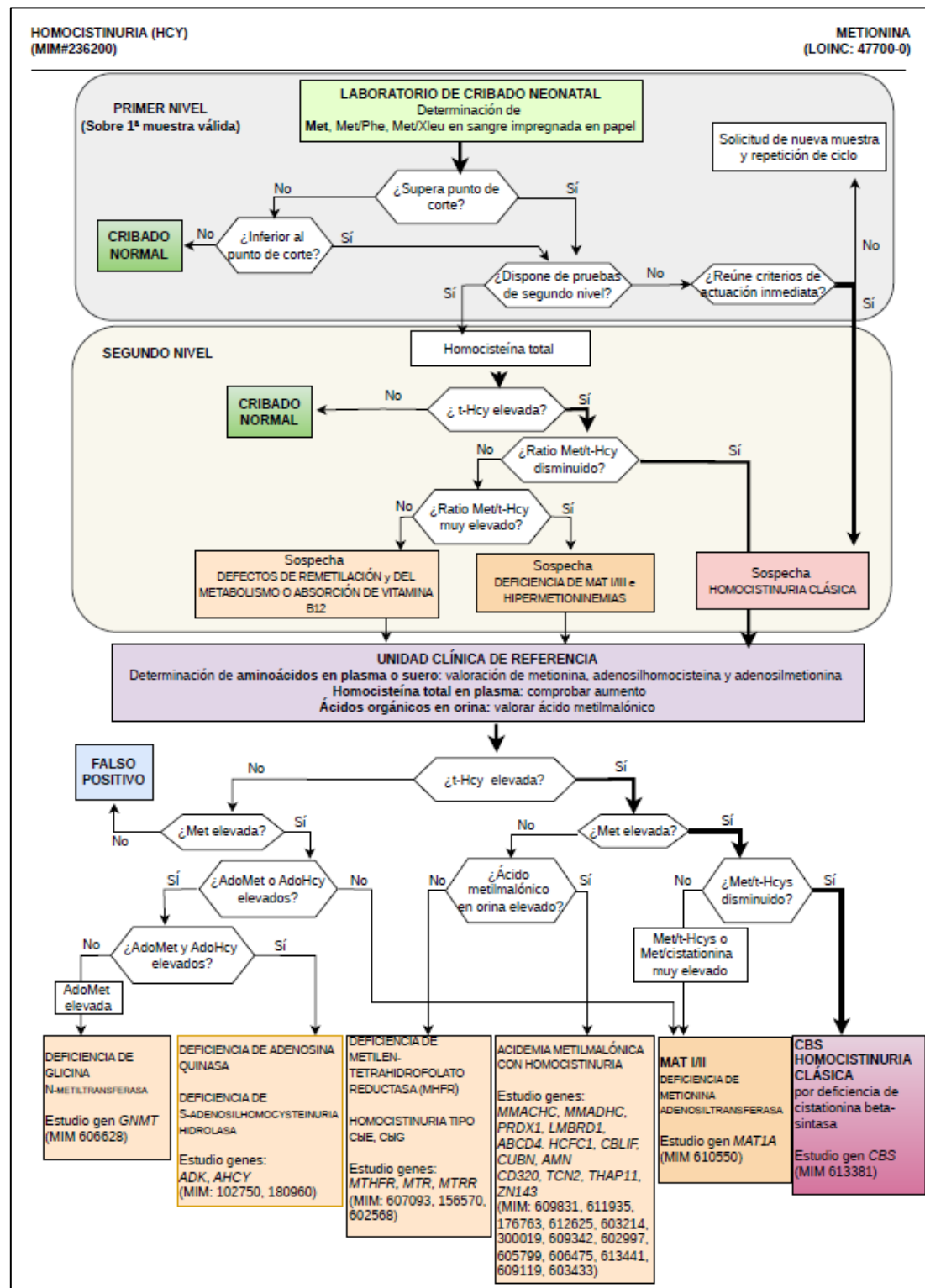


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 10 CCAA, en 7 de ellas como

enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). 6 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria; una de ellas prevé incorporarla al programa de cribado en el año 2026 (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

HIPERMETIONINEMIA POR DEFICIENCIA DE GLICINA-N-METILTRANSFERASA

Nombre de la enfermedad: Hipermetioninemia por deficiencia de glicina-N-metiltransferasa / Deficiencia de glicina N-metiltransferasa / Hipermetioninemia por deficiencia de GNMT

Abreviatura (siglas): GNMTD

Codificación: ORPHA: 289891, OMIM: 606664, CIE-10 E72.1, CIE-11 5C50.

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en el metabolismo de los aminoácidos azufrados, CIE-10: Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de las concentraciones de metionina (Met) y alteración del ratio Met/Phe.
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos, causado por deficiencia de la enzima glicina N-metiltransferasa (GNMT) implicada en el metabolismo de los aminoácidos azufrados. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida su historia natural, cuyas manifestaciones clínicas incluye hepatomegalia con daño hepático asociado a hipermetioninemia; aunque es frecuente que la enfermedad curse de forma leve o asintomática. El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones de metionina en sangre seca o plasma y orina, y en la determinación de homocisteína total en plasma para el diagnóstico diferencial de la homocistinuria clásica. También se puede valorar s-adenosilmetioninas y s-adenosilhomocisteína en plasma para conocer el tipo de hipermetioninemia. En el proceso de cribado de la homocistinuria clásica, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse GNMTD. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *GNMT* (6p21.1). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *CBS/MAT1A/GNMT/AHCY/ADK*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones. Se recomienda monitorización de las concentraciones de metionina para evitar hipermetioninemia con seguimiento de la función hepática.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de homocistinuria, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse GNMTD:

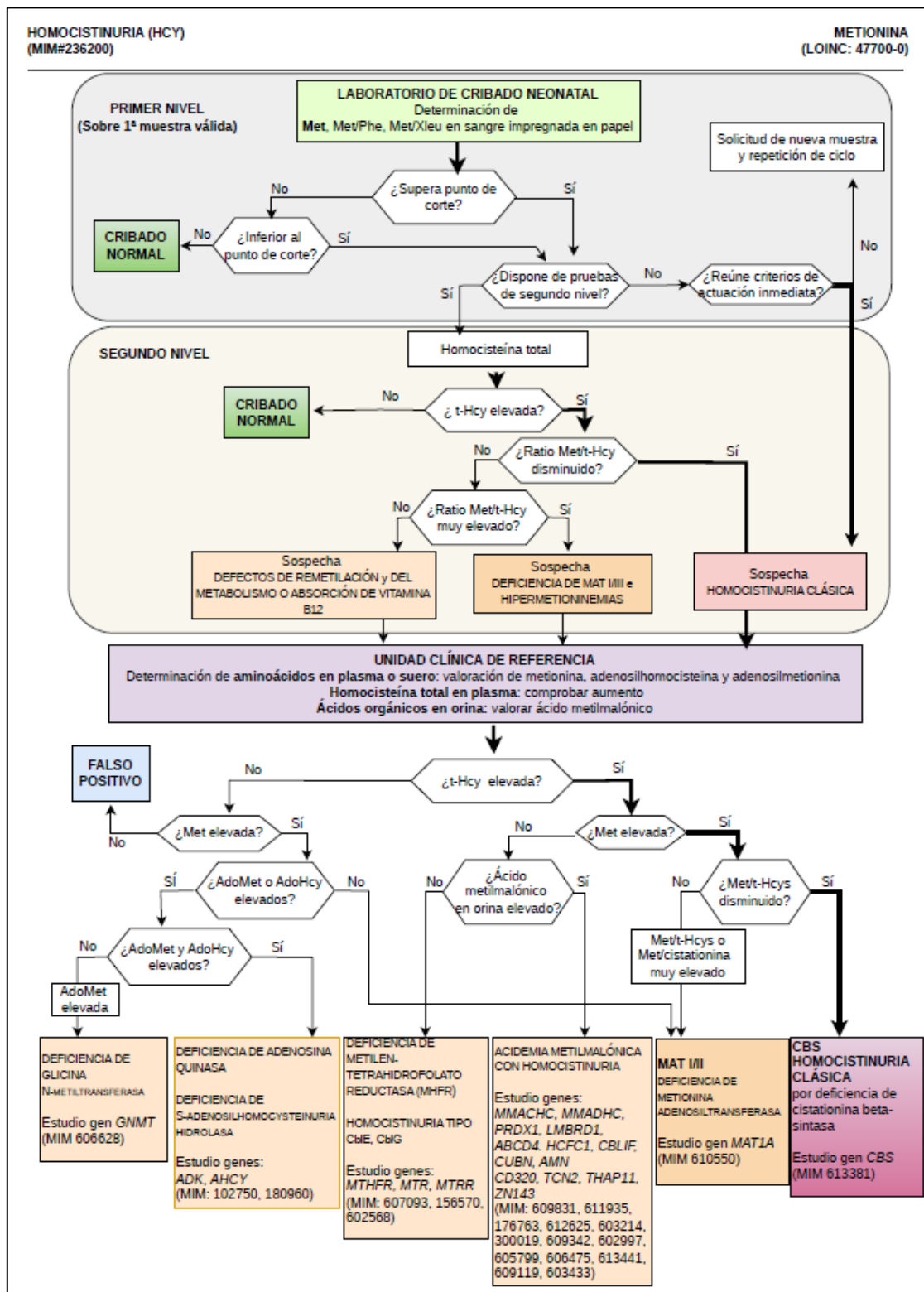


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento) en 3 CCAA. 8 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

Bibliografía específica:

- Suzauddula, M., Islam, M. N., & Ahmed, T. (2025). El papel complejo de la glicina N-metiltransferasa en el metabolismo: una revisión. *Informes de biología molecular*, 52(1), 271. <https://doi.org/10.1007/s11033-025-10374-w>

DEFICIENCIA DE S-ADENOSIL-HOMOCISTEÍNA-HIDROLASA

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de S-adenosil-homocisteína-hidrolasa

Abreviatura (siglas): SAHHD

Codificación: ORPHA: 88618, OMIM: 613752, CIE-10 E72.1, CIE-11 5C50.B

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen):

Defectos en el metabolismo de los aminoácidos azufrados, CIE-10: Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de las concentraciones de metionina (Met) y alteración del ratio Met/Phe.
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos, causado por deficiencia de la enzima S-adenosil-homocisteína-hidrolasa, implicada en el metabolismo de los aminoácidos azufrados. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida su historia natural, cuyas manifestaciones clínicas son variables, desde formas sintomáticas leves o asintomáticas hasta formas más graves con afectación neurológica grave en primer año de vida con retraso del neurodesarrollo, hipotonía, alteraciones de la mielinización cerebral, afectación muscular y/o hepática. El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones de metionina en sangre seca o plasma y orina, y en la determinación de homocisteína total en plasma para el diagnóstico diferencial de la homocistinuria clásica. También se puede valorar s-adenosilmetioninas y s-adenosilhomocisteína en plasma para conocer el tipo de hipermetioninemia. En el proceso de cribado de la homocistinuria clásica, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse SAHHD. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *AHCY* (20q11.22). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *CBS/MAT1A/GNMT/AHCY/ADK*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda monitorización de las concentraciones de metionina para evitar hipermetioninemia con seguimiento de la función hepática con implementación de medidas dietéticas como restricción parcial proteica. Su pronóstico potencial mejoría con la detección temprana y vigilancia de complicaciones (función hepática y desarrollo neurocognitivo).
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información,

educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de homocistinuria, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse SAHHD:

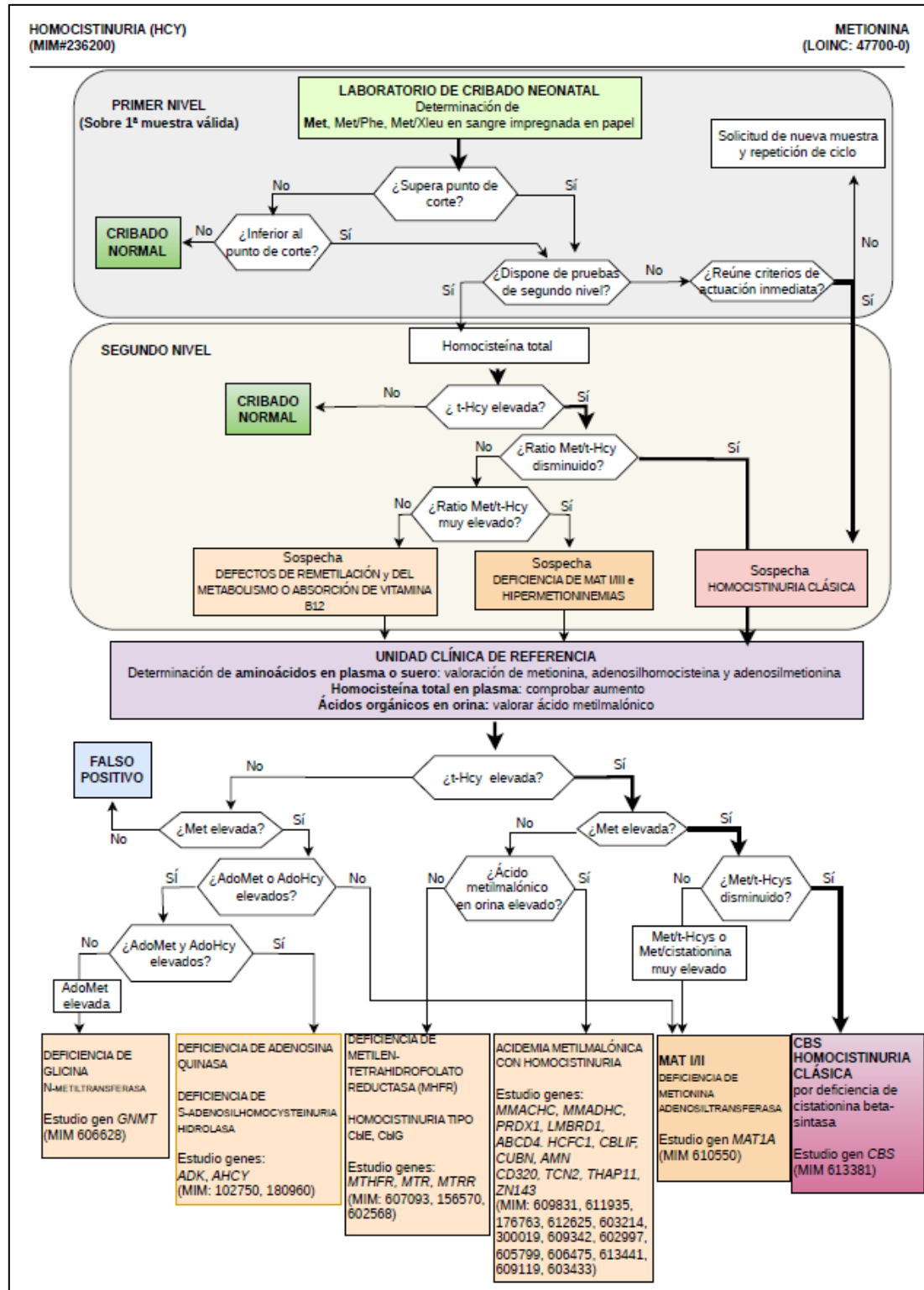


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM



Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento) en 3 CCAA. 6 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).



HIPERMETIONINEMIA POR DEFICIENCIA DE ADENOSINA QUINASA

Nombre de la enfermedad: Hipermetioninemia por Deficiencia de adenosina quinasa / Encefalopatía con hipermetioninemia por deficiencia de adenosina quinasa / Encefalopatía con hipermetioninemia por deficiencia de ADK / Hipermetioninemia por ADK

Abreviatura (siglas): ADKD / MET

Codificación: ORPHA: 289290, OMIM: 614300, CIE-10 E72.1, CIE-11 5C50.B

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en el metabolismo de los aminoácidos azufrados, CIE-10: Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de las concentraciones de metionina (Met) y alteración del ratio Met/Phe.
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos, causado por una deficiencia de la enzima S-adenosil-homocisteína-hidrolasa, implicada en el metabolismo de los aminoácidos azufrados. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida su historia natural, cuyas manifestaciones clínicas incluye afectación neurológica grave con retraso del neurodesarrollo, crisis epilépticas y/o hipotonía, afectación hepática con disfunción variable y/o malformaciones cardíacas como estenosis pulmonar, defectos del tabique auricular y/o ventricular o coartación aórtica asociado a un fenotipo facial peculiar. El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones de metionina en sangre seca o plasma y orina, y en la determinación de homocisteína total en plasma para el diagnóstico diferencial de la homocistinuria clásica. También se puede valorar s-adenosilmetioninas y s-adenosilhomocisteína en plasma para conocer el tipo de hipermetioninemia metionina en sangre y/o orina. En el proceso de cribado de la homocistinuria clásica, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse ADKD. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen ADK (10q22.2). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *CBS/MAT1A/GNMT/AHCY/ADK*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda monitorización de las concentraciones de metionina para evitar hipermetioninemia con seguimiento de la función hepática.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información,

educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de homocistinuria, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse ADKD.

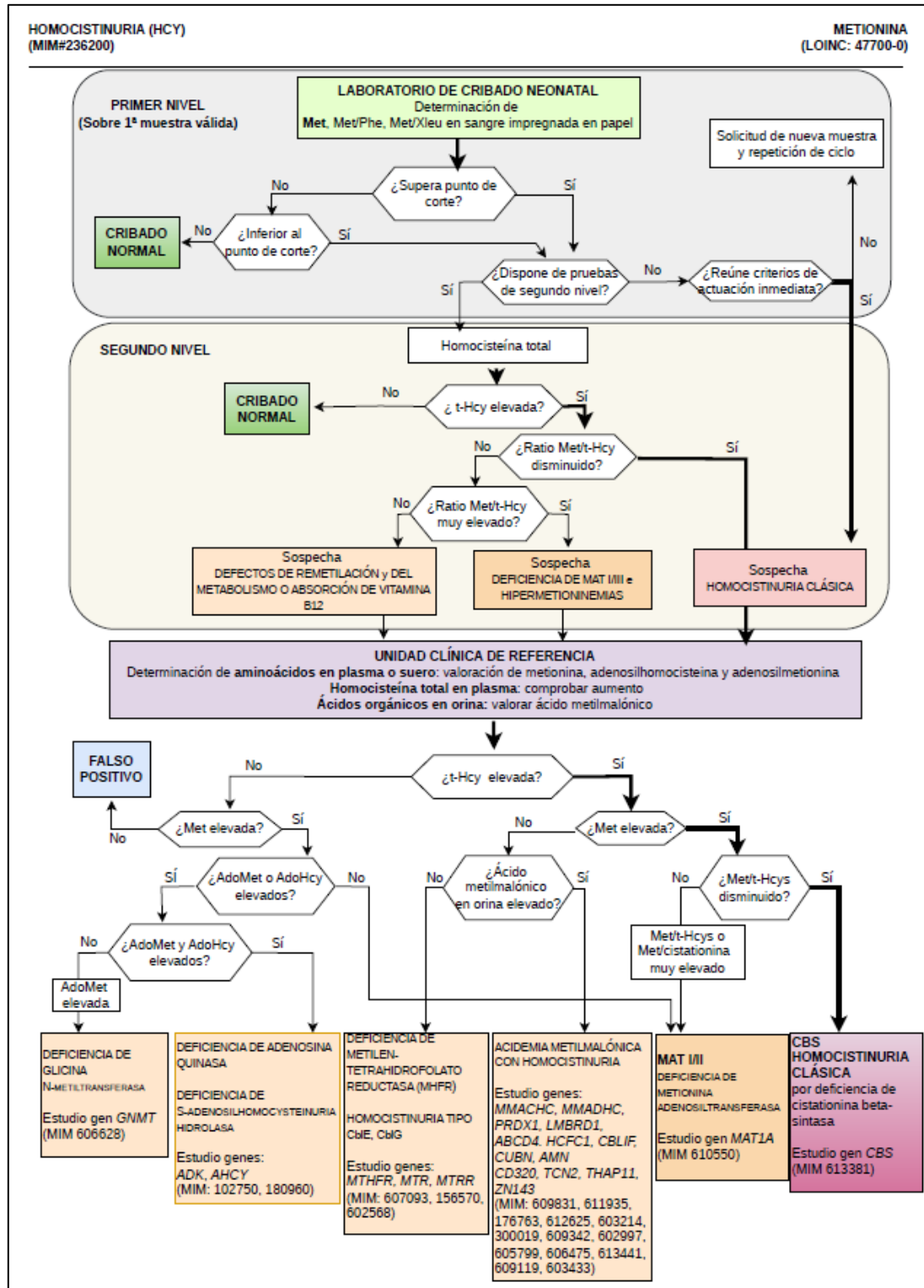


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM



Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 8 CCAA; en 6 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). 5 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

Bibliografía específica:

-Bjursell, M. K., Blom, H. J., Cayuela, J. A., Engvall, M. L., Lesko, N., Balasubramaniam, S., ... & Wedell, A. (2011). Adenosine kinase deficiency disrupts the methionine cycle and causes hypermethioninemia, encephalopathy, and abnormal liver function. *The American Journal of Human Genetics*, 89(4), 507-515.

HOMOCISTINURIA POR DEFICIENCIA DE METILEN-TETRAHIDROFOLATO REDUCTASA

Nombre de la enfermedad: Homocistinuria por deficiencia de metilen-tetrahidrofolato reductasa / Deficiencia de MTHFR

Abreviatura (siglas): MTHFRD

Codificación: ORPHA: 395, OMIM: 236250, CIE-10 E72.1, CIE-11 5C63.1

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos del transporte y metabolismo del folato, CIE-10: Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: disminución de las concentraciones de metionina (Met) y alteración del ratio C3/Met.
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos, causado por una deficiencia de la enzima metilen-tetrahidrofolato reductasa implicada en el metabolismo del ácido fólico. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas son variables, desde una forma de presentación grave en primer año de vida con afectación neurológica con retraso del neurodesarrollo, crisis epilépticas, apneas recurrentes y/o microcefalia a otra forma de presentación en infancia, adolescencia o edad adulta con trastornos psiquiátricos de tipo esquizofrénico asociado a riesgo de accidentes cerebrovasculares. El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones de metionina en sangre seca o plasma y orina, junto con la cuantificación de homocisteína total en plasma y ácidos orgánicos en orina para diagnóstico diferencial con las acidemias metilmalónicas con homocistinuria. En el proceso de cribado de la aciduria metilmalónica con homocistinuria durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse MTHFRD. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen MTHFR (1p36.3).). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *MTHFR/MTR/MTRR*. Si no se identifican mutaciones o el resultado del estudio genético no es concluyente se puede realizar el estudio de actividad enzimática en fibroblastos cultivados.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda suplementación con betaína junto a metionina, piridoxina, vitamina B12 y ácido fólico.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece el diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información,

educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de homocistinuria: durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse MTHFRD:

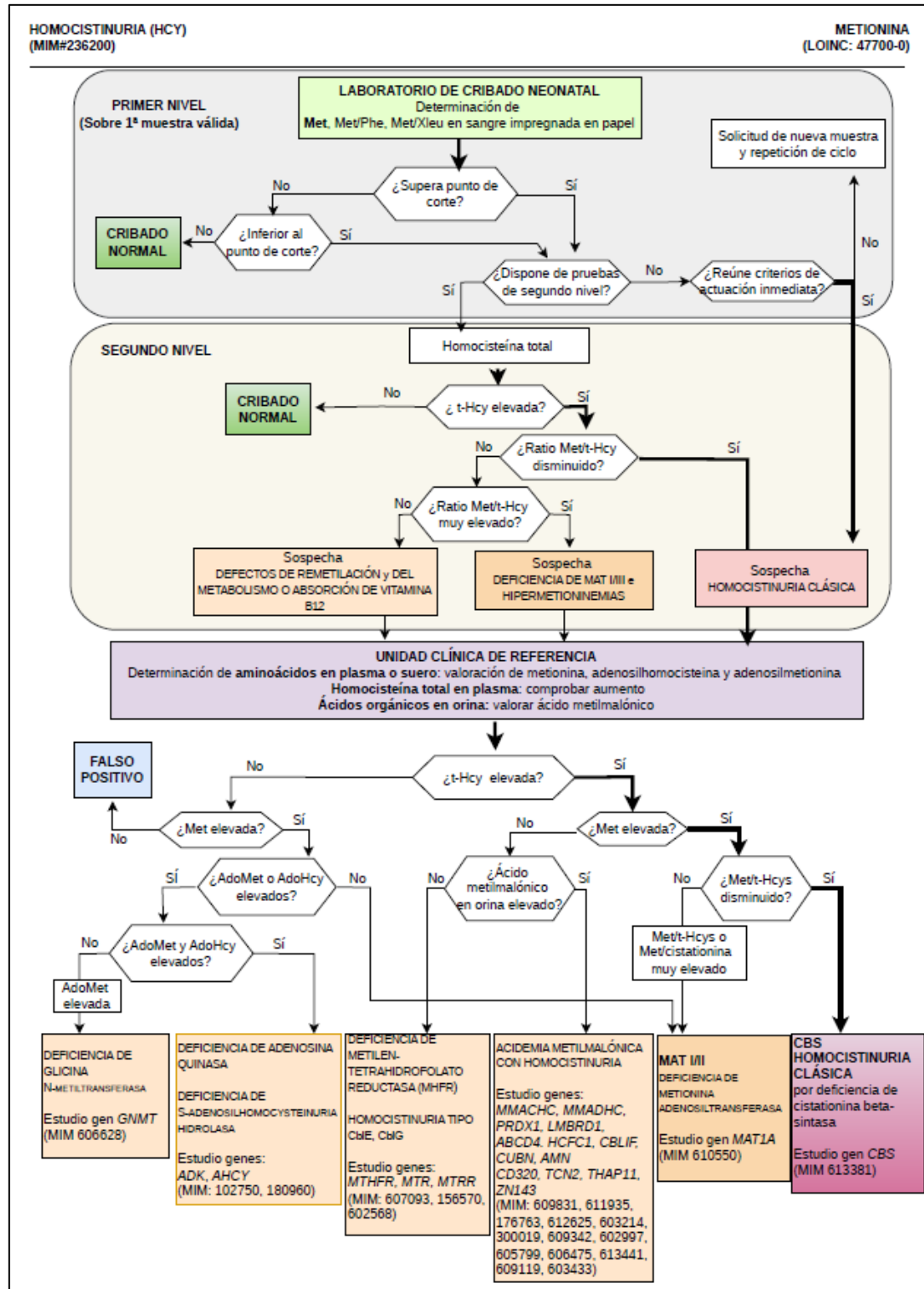


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento) en 2 CCAA. 6 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

ACIDEMIA METILMALÓNICA POR DEFICIENCIA DE METILMALONIL-COA EPIMERASA

Nombre de la enfermedad: Acidemia metilmalónica por deficiencia de metilmalonil-CoA epimerasa / MCEE / Acidemia metilmalónica por deficiencia de metilmalonil-CoA racemasa / Deficiencia de MCEE

Abreviatura (siglas): MMAmcee / MCEED

Codificación: ORPHA: 308425, OMIM: 251120, CIE-10 E71.1, CIE-11 5C50.E0

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Aciduria Orgánica, CIE-10: Otros trastornos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de las concentraciones de propionilcarnitina (C3).
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos, causado por deficiencia de la enzima metilmalonil-CoA epimerasa. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas varían desde formas sintomáticas leves o asintomáticas a formas graves, normalmente con inicio en primera infancia. Pueden aparecer descompensaciones metabólicas aguda con acidosis metabólica que pueden conllevar a complicaciones neurológicas graves. El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones de acilcarnitinas en sangre seca o plasma, ácidos orgánicos en orina, aminoácidos en plasma y orina y homocisteína total en plasma para realizar diagnóstico diferencial con otras acidemias metilmalónicas. En el proceso de cribado de las acidemias metilmalónicas (acidemia metilmalónica por deficiencia de MUT, acidemia metilmalónica por trastornos de cobalamina CblA/ CblB y acidemia metilmalónica con homocistinuria) durante la fase de confirmación diagnóstica de dichas enfermedades puede identificarse MMAmcee. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *MCEE* (2p13.3). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *PCCA/PCCB/MMUT/MMAA/MMAB/MMACHC/MMADHC/LMBRD1/ABCD4/HCF1/MCEE/MLYCD/ACSF3/ALDH6A1/PRDX1*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda medidas dietéticas como restricción en la ingesta de grasas junto con suplementación de carnitina oral, en algunos casos. Además, la vigilancia clínica para detectar de forma temprana descompensaciones metabólicas, es esencial para instaurar un tratamiento precoz que evite o reduzca el daño neurológico posterior.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales

esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de acidemia metilmalónica: durante el proceso de cribado de esta enfermedad puede identificarse MMAMcee:

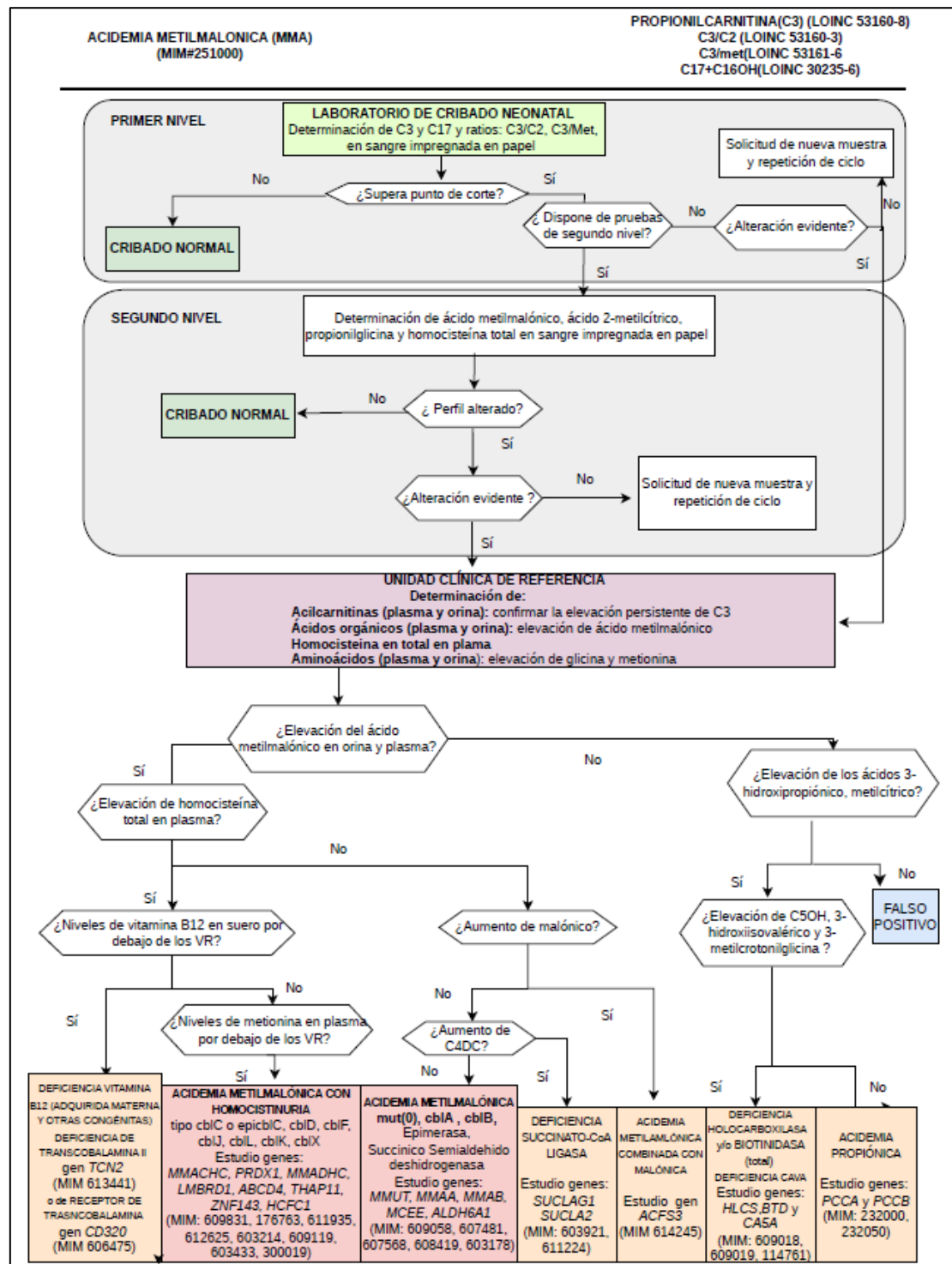


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 4 CCAA, en 2 de ellas como de enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 5 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

Bibliografía específica:

-Waters, P. J., Thuriot, F., Clarke, J. T., Gravel, S., Watkins, D., Rosenblatt, D. S., & Lévesque, S. (2016). Methylmalonyl-CoA epimerase deficiency: a new case, with an acute metabolic presentation and an intronic splicing mutation in the MCEE gene. *Molecular genetics and metabolism reports*, 9, 19-24.

ACIDURIA MALÓNICA

Nombre de la enfermedad: Aciduria malónica / Acidemia malónica / Deficiencia de malonil-CoA descarboxilasa / Deficiencia de MLYCD

Abreviatura (siglas): MAL / MLYCDD

Codificación: ORPHA: 943, OMIM: 248360, CIE-10 E72.8, CIE-11 5C50.E1

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Aciduria Orgánica, CIE-10: Otros trastornos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de las concentraciones de propionilcarnitina (C3) y/o malonilcarnitina (C3DC).
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos, causado por deficiencia de la enzima malonil-CoA descarboxilasa. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas se presentan normalmente en primera infancia con afectación neurológica como retraso en neurodesarrollo, crisis epilépticas y/o hipotonía, afectación cardíaca y riesgo de aparición de crisis metabólicas que pueden conllevar a complicaciones neurológicas graves sino se tratan precozmente. El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones de acilcarnitinas en sangre seca o plasma y determinados ácidos orgánicos en orina como el malónico. También se ha de realizar el estudio de aminoácidos en plasma y orina, así como de homocisteína total en plasma, para el diagnóstico diferencial con acidurias metilmalónicas. En el proceso de cribado de las acidemias metilmalónicas (acidemia metilmalónica por deficiencia de MUT, acidemia metilmalónica por trastornos de cobalamina CblA/ CblB y acidemia metilmalónica con homocistinuria) durante la fase de confirmación diagnóstica de dichas enfermedades puede identificarse MAL. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *MLYCD* (16q23.3). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *PCCA/PCCB/MMUT/MMAA/MMAB/MMACHC/MADHC/LMBRD1/ABCD4/HCFC1/MCEE/MLYCD/ACSF3/ALDH6A1/PRDX1/CA5A/CBLIF/CUBN7THAP11/ZNF143*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda medidas dietéticas como restricción en grasas y dieta hipercalórica junto con suplementación con carnitina oral, en algunos casos. Además, la vigilancia clínica para detectar de forma temprana descompensaciones metabólicas, es esencial para instaurar un tratamiento precoz que evite o reduzca el daño neurológico posterior.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños

irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

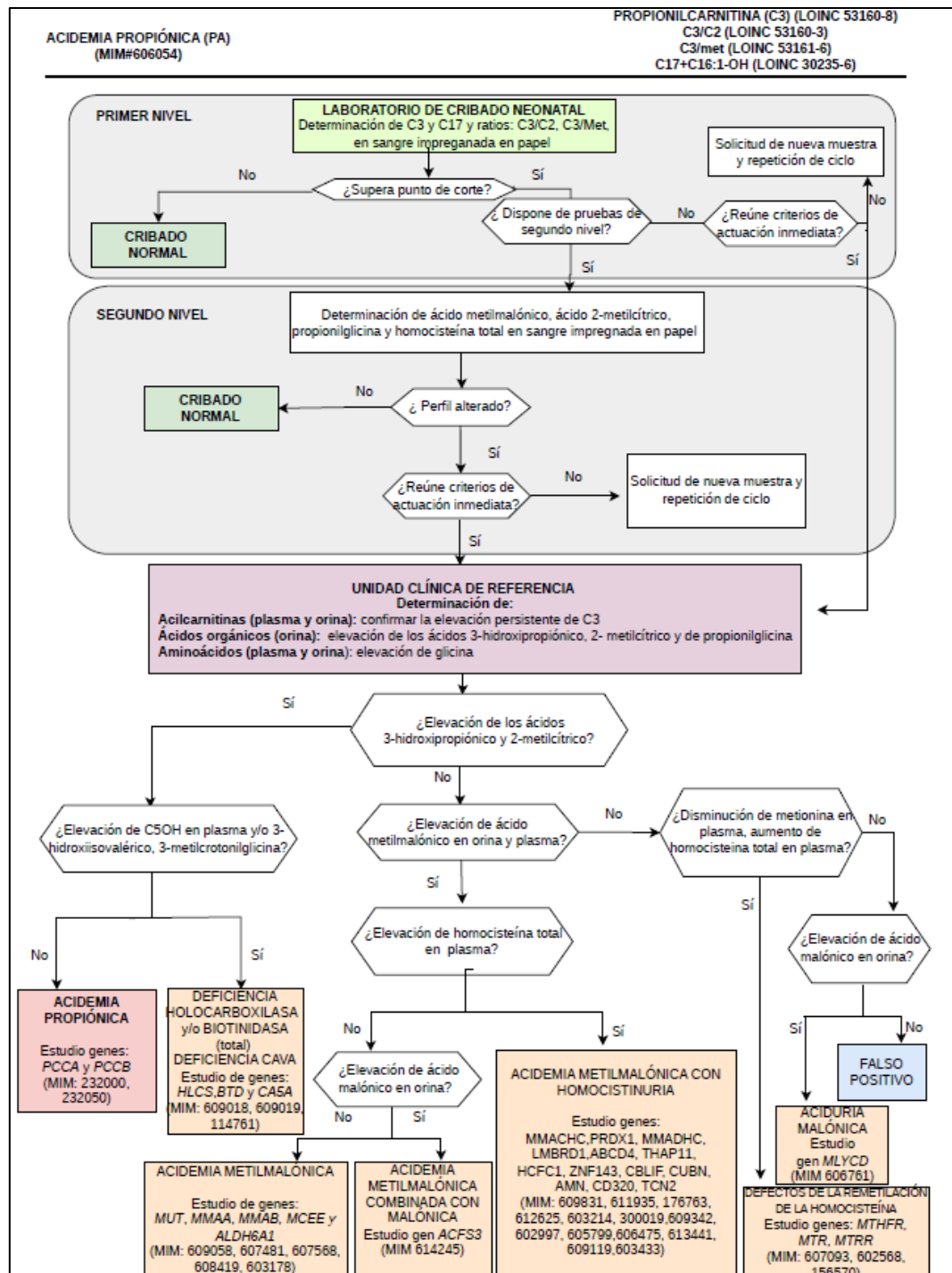


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 8 CCAA, en 5 de ellas como de enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 5 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria, una de ellas prevé su inclusión en el programa en 2026 (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

ACIDURIA MALÓNICA COMBINADA CON METILMALÓNICA

Nombre de la enfermedad: Aciduria malónica combinada con metilmalónica

Abreviatura (siglas): cmaMMA / CMAMMA orphanet

Codificación: ORPHA: 289504, OMIM: 614265, CIE-10 E71.1

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Aciduria Orgánica, CIE-10: Otros trastornos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de las concentraciones de propionilcarnitina (C3) y $\pm$ metilmalonilcarnitina (C4DC).
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas varían desde formas graves a formas asintomáticas o leves. En la forma de presentación grave durante la primera infancia, suele aparecer retraso en neurodesarrollo con o sin distonía asociado a riesgo de aparición de crisis metabólicas con acidosis que pueden conllevar a complicaciones neurológicas graves si no se tratan precozmente; además en la edad adulta se describen síntomas como deterioro cognitivo, crisis epilépticas y/o pérdida de memoria. En los casos identificados a través del cribado neonatal se describe una evolución clínica favorable (Levtova et al, 2019). El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones de determinadas acilcarnitinas en sangre seca o plasma y/o determinados ácidos orgánicos en orina como el malónico y el metilmalónico. También se ha de realizar el estudio de aminoácidos en plasma y orina, así como de homocisteína total en plasma, para el diagnóstico diferencial de otras acidurias metilmalónicas. En el proceso de cribado de las acidemias metilmalónicas (acidemia metilmalónica por deficiencia de MUT, acidemia metilmalónica por trastornos de cobalamina CblA/ CblB y acidemia metilmalónica con homocistinuria) durante la fase de confirmación diagnóstica de dichas enfermedades puede identificarse cmaMMA. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen ACSF3 (16q24.3). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: PCCA/PCCB/MMUT/MMAA/MMAB/MMACHC/MMADHC/LMBRD1/ABCD4/HCF1/MCEE/MLYCD/ACSF3 /ALDH6A1/PRDX1/CA5A/CBLIF/CUBN7THAP11/ZNF143.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda medidas dietéticas como restricción en grasas y dieta hipercalórica junto con suplementación con carnitina oral, en algunos casos. Además, la vigilancia clínica para detectar de forma temprana descompensaciones metabólicas, es esencial para instaurar un tratamiento precoz que evite o reduzca el daño neurológico posterior.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo

de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de acidemia metilmalónica: durante el proceso de cribado de esta enfermedad puede identificarse cmaMMA:

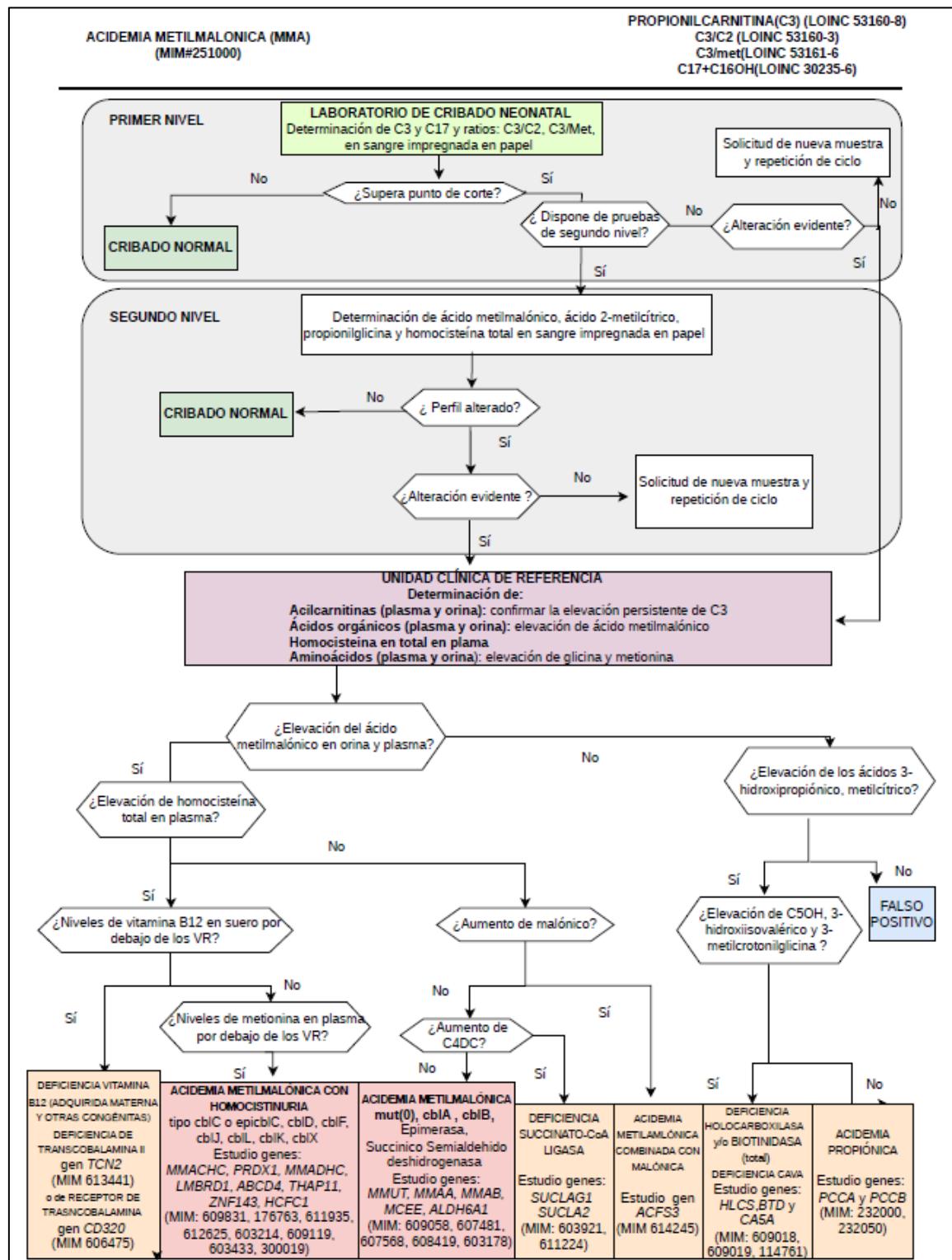


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 4 CCAA, en todas ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 5 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

Bibliografía específica:

- Alfares, A., Núñez, L. D., Al-Thihli, K., Mitchell, J., Melançon, S., Anastasio, N., Ha, K. C., Majewski, J., Rosenblatt, D. S. y Braverman, N. (2011). Aciduria malónica y metilmalónica combinada: la secuenciación del exoma revela mutaciones en el gen ACSF3 en pacientes con un fenotipo no clásico. Revista de genética médica, 48(9), 602–605. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100230>
- Levtova, A., Waters, P. J., Buhas, D., Lévesque, S., Auray-Blais, C., Clarke, J. T. R., Laframboise, R., Maranda, B., Mitchell, G. A., Brunel-Guitton, C. y Braverman, N. E. (2019). Aciduria malónica y metilmalónica combinada por mutaciones en ACSF3: Curso clínico benigno en una cohorte no seleccionada. Revista de enfermedad metabólica hereditaria, 42(1), 107–116. <https://doi.org/10.1002/jimd.12032>

DEFICIENCIA DE METILMALÓNICO SEMIALDEHIDO DESHIDROGENASA

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de metilmalónico semialdehido deshidrogenasa / Retraso del desarrollo por deficiencia de metilmalonato semialdehído deshidrogenasa / Retraso del desarrollo por deficiencia de MMSDH / Retraso del desarrollo por deficiencia de ALDH6A1

Abreviatura (siglas): MMSDHD

Codificación: ORPHA: 289307, OMIM: 614105, CIE-10 E71.1, CIE-11: 5C50.E0

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Aciduria Orgánica, CIE-10: Otros trastornos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de las concentraciones de propionilcarnitina (C3) y $\pm$ metilmalonilcarnitina (C4DC).
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos debido a deficiencia del enzima metilmalónico semialdehido deshidrogenasa. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas varían desde formas asintomáticas o leves hasta formas graves que aparecen en periodo neonatal o primera infancia caracterizadas por retraso en neurodesarrollo, hipotonía, alteraciones morfológicas en sistema nervioso central, insuficiencia hepática y/o dismorfias faciales. El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones de determinadas acilcarnitinas en sangre seca o plasma y de ácidos orgánicos en orina. También se ha de realizar el estudio de aminoácidos en plasma y orina, así como de homocisteína total en plasma, para el diagnóstico diferencial de otras acidurias metilmalónicas. En el proceso de cribado de las acidemias metilmalónicas (acidemia metilmalónica por deficiencia de MUT, acidemia metilmalónica por trastornos de cobalamina CblA/ CblB y acidemia metilmalónica con homocistinuria) durante la fase de confirmación diagnóstica de dichas enfermedades puede identificarse cmaMMA. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *ALDH6A1* (14q24.3). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *PCCA/PCCB/MMUT/MMAA/MMAB/MMACHC/MMADHC/LMBRD1/ABCD4/HCF1/MCEE/MLYCD/ACSF3/ALDH6A1/PRDX1/CA5A/CBLIF/CUBN7THAP11/ZNF143*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información,

educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de acidemia metilmalónica: durante el proceso de cribado de esta enfermedad puede identificarse MMSDHD:

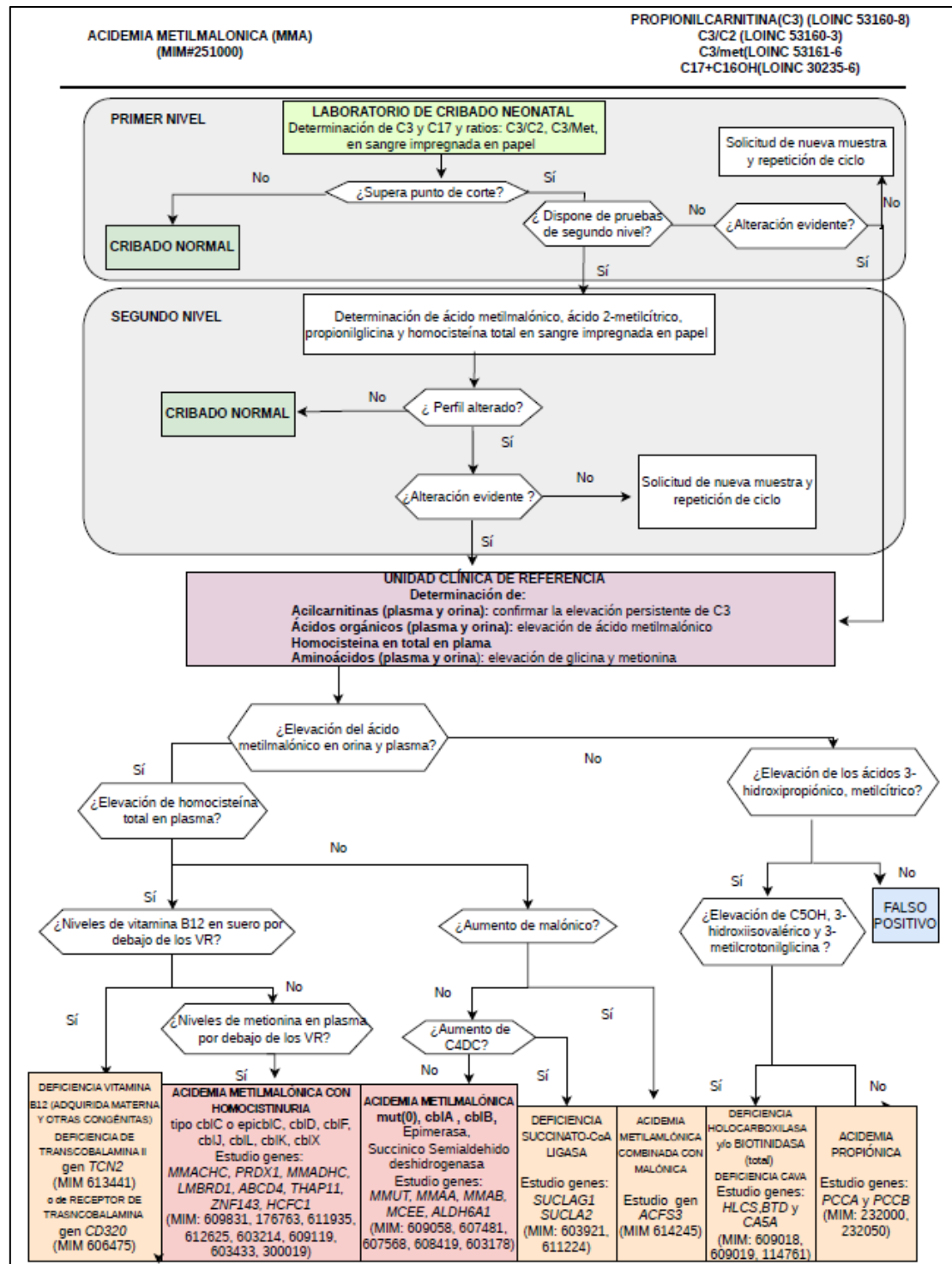


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 2 CCAA, en ambas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 5 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

Bibliografía específica:

- Dobrowolski, S. F., Alodaib, A., Karunanidhi, A., Basu, S., Holecko, M., Lichter-Konecki, U., Pappan, K. L., & Vockley, J. (2020). Clinical, biochemical, mitochondrial, and metabolomic aspects of methylmalonate semialdehyde dehydrogenase deficiency: Report of a fifth case. *Molecular genetics and metabolism*, 129(4), 272–277. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.01.005>

OTRAS GALACTOSEMIAS NO GALT:

GALACTOSEMIA POR DEFICIENCIA DE GALACTOQUINASA

Nombre de la enfermedad: Galactosemia por deficiencia de galactoquinasa / Galactosemia por deficiencia de GALK / Galactosemia tipo 2

Abreviatura (siglas): GALKD

Codificación: ORPHA: 79237, OMIM: 230200, CIE-10 E74.2, CIE-11 5C51.41

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen):
Defectos en el metabolismo de la galactosa, CIE-10 Trastornos del metabolismo de la galactosa.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de las concentraciones de galactosa (GAL).
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono debido a deficiencia de la enzima galactoquinasa. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 100.000 personas. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas aparecen en periodo neonatal o primer año de vida con desarrollo de cataratas por acúmulo de galactitol en el cristalino. El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones de galactosa en plasma, galactitol en plasma y orina y galactosa 1-fosfato en eritrocitos para el diagnóstico diferencial de galactosemia clásica. En el proceso de cribado de la galactosemia clásica (deficiencia de galactosa-1-P-uridil transferasa) durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse GALKD. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio de la actividad enzimática en sangre y el estudio genético con identificación de variantes del gen *GALK1* (17q25.1). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *GALT/GALE/GALM/ GALK1*.
- Intervención sanitaria: Es esencial la restricción de galactosa en la dieta, siendo evitable el desarrollo de cataratas con una intervención temprana. Abordaje multidisciplinar orientado a lograr un óptimo control metabólico para prevenir complicaciones.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: Las CCAA han notificado a través del SICN el diagnóstico de 3 casos de esta enfermedad (2 casos en 2017 y 1 en 2021) detectados a través de programas de cribado autonómicos. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de galactosemia clásica: durante la fase de confirmación diagnóstica de esta enfermedad puede identificarse GALKD:

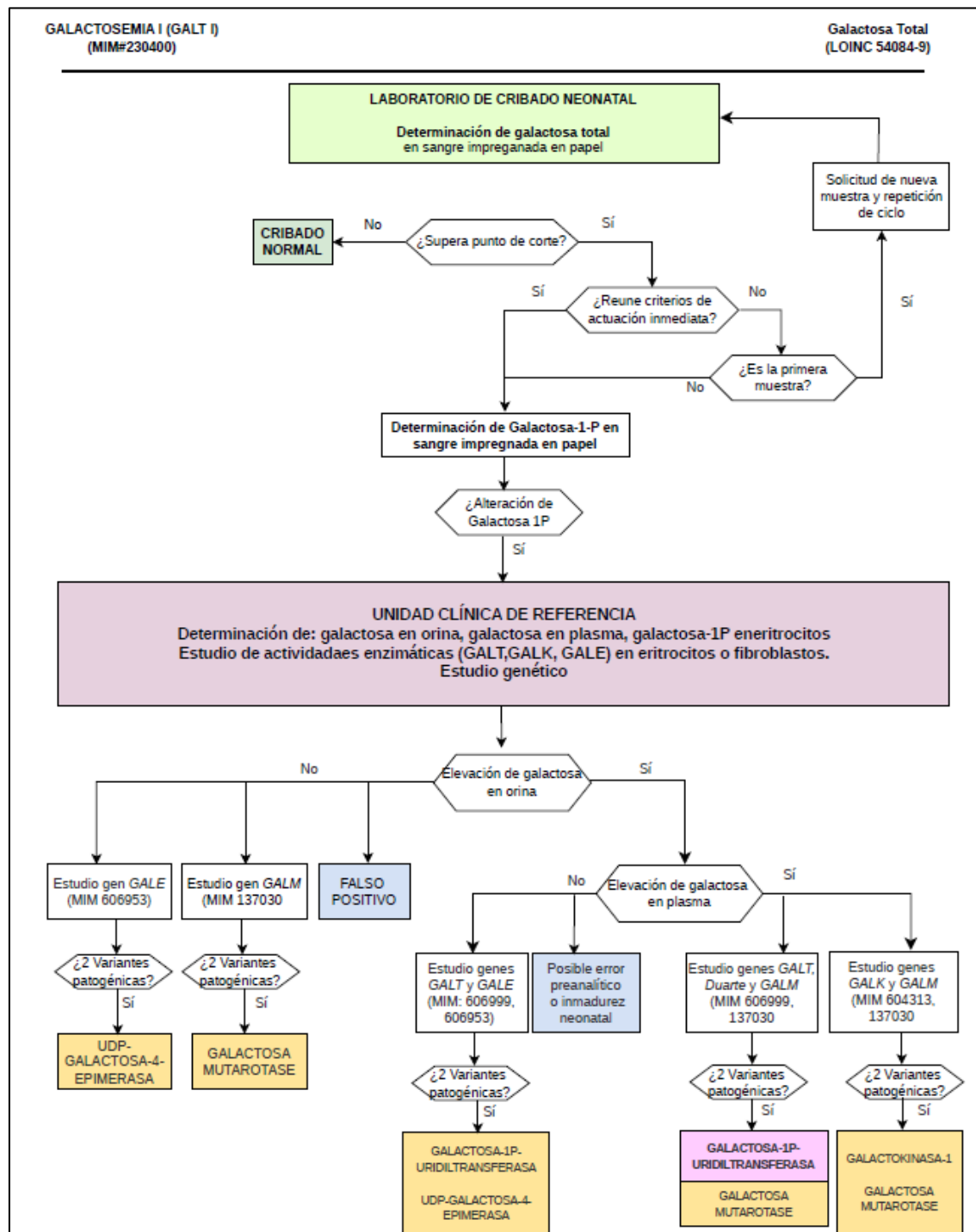


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 3 CCAA. (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

GALACTOSEMIA POR DEFICIENCIA DE GALACTOSA EPIMERASA

Nombre de la enfermedad: Galactosemia por deficiencia de galactosa epimerasa / Deficiencia de galactosa epimerasa / Deficiencia de GALE / Deficiencia de uridina difosfato galactosa-4-epimerasa / Deficiencia de UDP-galactosa-4-epimerasa / Galactosemia tipo 3

Abreviatura (siglas): GALED

Codificación: ORPHA: 79238, OMIM: 230350, CIE-10 E74.2, CIE-11 5C51.4Y

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen):
Defectos en el metabolismo de la galactosa, CIE-10 Trastornos del metabolismo de la galactosa.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de las concentraciones de galactosa y galactosa-1-fosfato (GAL y GAL-1P).
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono debido a deficiencia de la enzima galactosa epimerasa. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas aparecen en periodo neonatal con síntomas neurológicos como hipotonía asociada a daño hepático con ictericia y vómitos, siendo potencialmente mortal. Se describen diferentes formas de deficiencia enzimática asociadas a diferente nivel de gravedad. El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones de galactosa en plasma, galactitol en plasma y orina y galactosa 1-fosfato en eritrocitos para el diagnóstico diferencial de galactosemia clásica. En el proceso de cribado de la galactosemia clásica (deficiencia de galactosa-1-P-uridil transferasa) durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse GALED. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio de la actividad enzimática en sangre y el estudio genético con identificación de variantes del gen *GALE* (1p36.11). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *GALT/GALE/GALM/GALK1*.
- Intervención sanitaria: Es esencial la restricción de galactosa en la dieta. Abordaje multidisciplinar orientado a lograr un óptimo control metabólico para prevenir complicaciones.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: Las CCAA han notificado a través del SICN el diagnóstico de 2 casos de esta enfermedad (los 2 casos en 2017) detectados a través de programas de cribado autonómicos. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de galactosemia clásica: durante la fase de confirmación diagnóstica de esta enfermedad puede identificarse GALE:

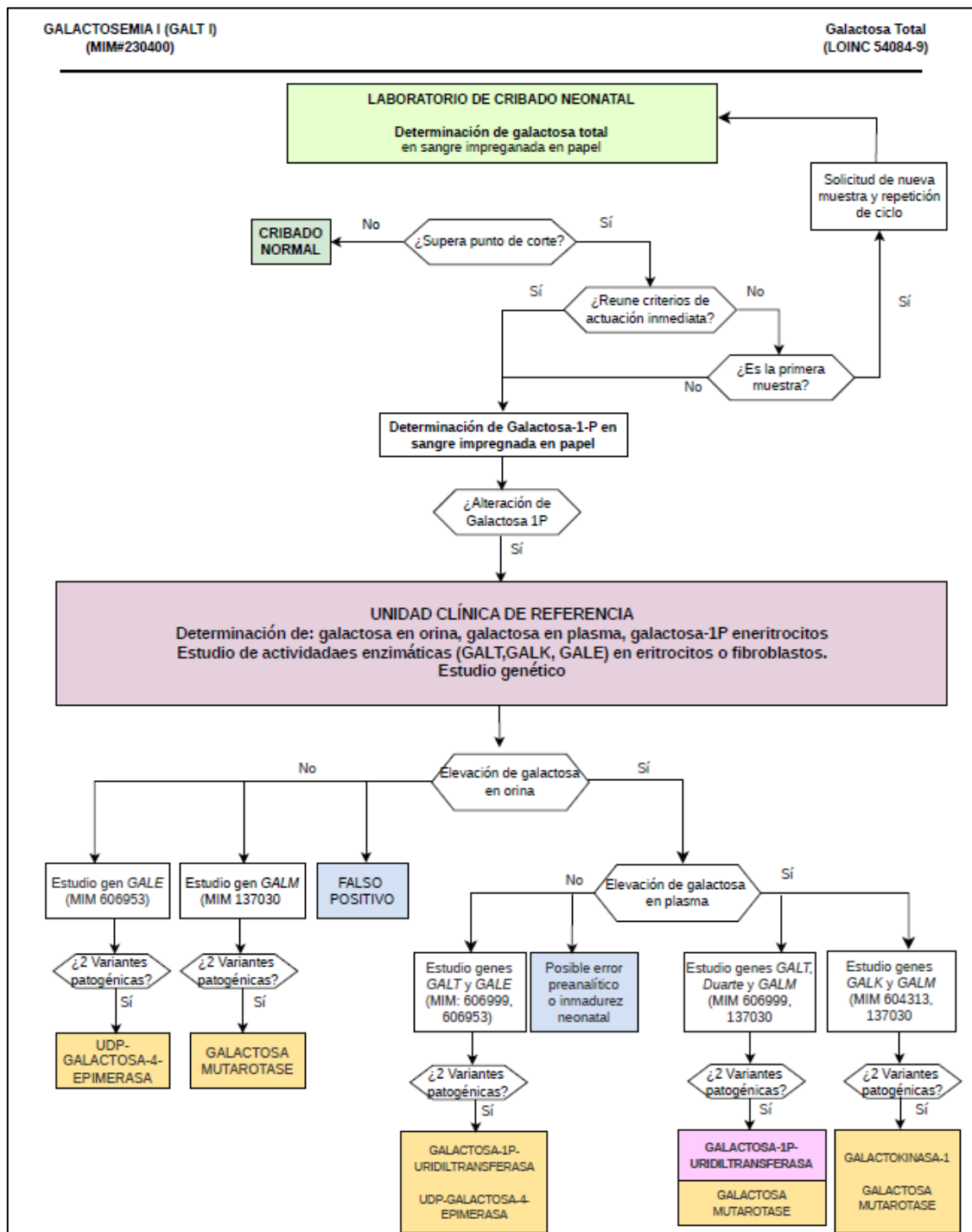


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 1 CA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en

proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

GALACTOSEMIA POR DEFICIENCIA DE GALACTOSA MUTAROTASA

Nombre de la enfermedad: Galactosemia por deficiencia de galactosa mutarotasa / Galactosemia por deficiencia de GALM/ Deficiencia de galactosa mutarotasa / Deficiencia de GALM / Galactosemia tipo 4

Abreviatura (siglas): GALMD

Codificación: ORPHA: 570422, OMIM: 618881, CIE-10 E88.8, CIE-11 5C51.4Y

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen):
Defectos en el metabolismo de la galactosa, CIE-10 Trastornos del metabolismo de la galactosa.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de las concentraciones de galactosa (GAL).
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono debido a deficiencia de la enzima galactosa mutarotasa. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas aparecen en periodo neonatal con desarrollo de cataratas. El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones de galactosa en plasma, galactitol en plasma y orina y galactosa 1-fosfato en eritrocitos para el diagnóstico diferencial de galactosemia clásica. En el proceso de cribado de la galactosemia clásica (deficiencia de galactosa-1-P-uridil transferasa) durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse GALMD. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *GALM* (2p22.1). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *GALT/GALE/GALM/GALK1*.
- Intervención sanitaria: Es esencial la restricción de galactosa en la dieta. Abordaje multidisciplinar orientado a lograr un óptimo control metabólico para prevenir complicaciones.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de galactosemia clásica: durante la fase de confirmación diagnóstica de esta enfermedad puede identificarse GALMD:

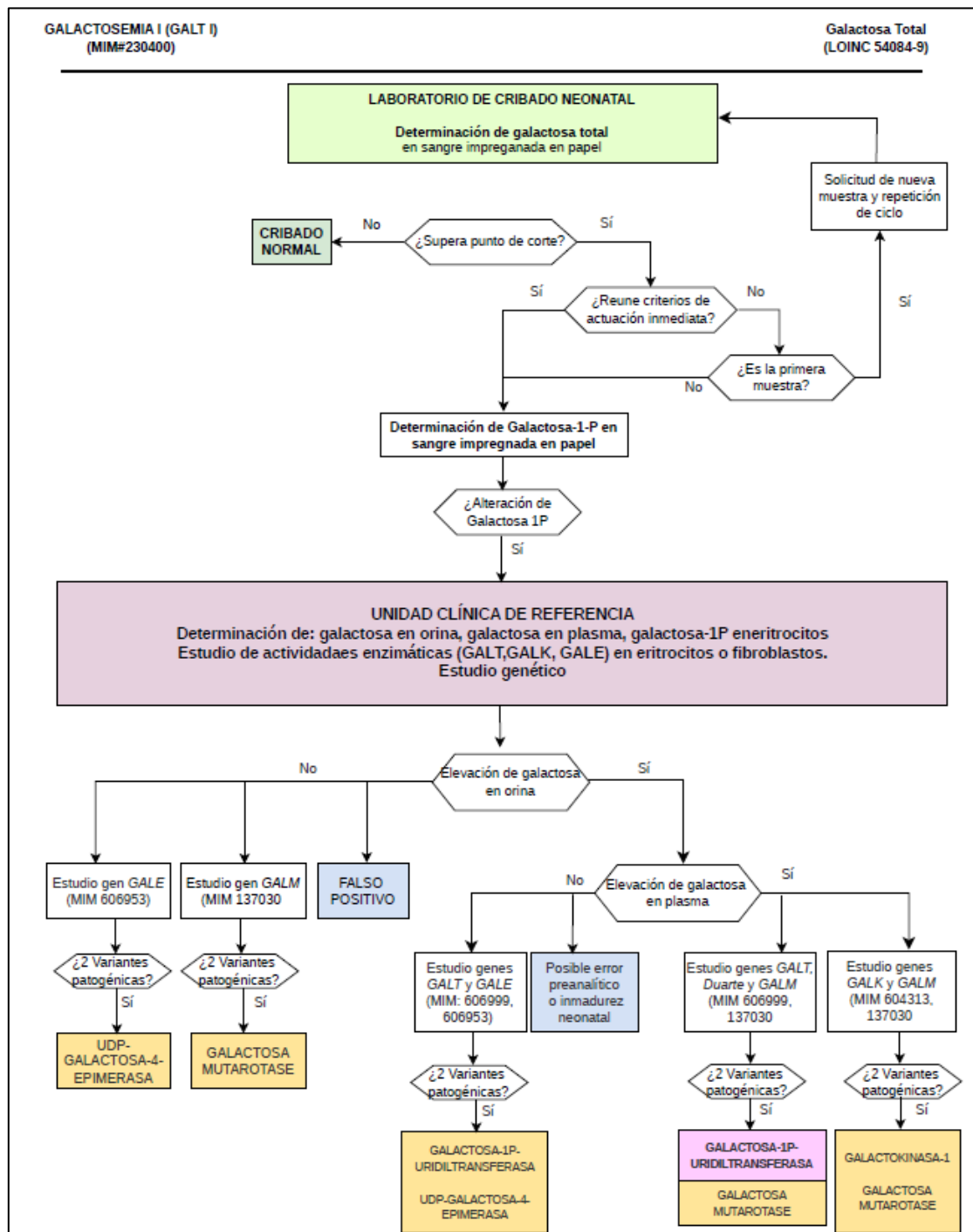


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 1 CA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

Bibliografía específica:

- Wada, Y., Kikuchi, A., Arai-Ichinoi, N., Sakamoto, O., Takezawa, Y., Iwasawa, S., Niihori, T., Nyuzuki, H., Nakajima, Y., Ogawa, E., Ishige, M., Hirai, H., Sasai, H., Fujiki, R., Shirota, M., Funayama, R., Yamamoto, M., Ito, T., Ohara, O., Nakayama, K., ... Kure, S. (2019). Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 21(6), 1286–1294. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0340-x>

OTRAS HEMOGLOBINOPATÍAS

BETA-TALASEMIA (BETATAL)

Nombre de la enfermedad: Beta-Talasemia

Abreviatura (siglas): beta-TAL

Codificación: ORPHA: 848, OMIM: 613985, CIE-10 D56.1, CIE-11 3A50.2

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Sección de enfermedades hematológicas hereditarias.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: alteración del patrón en la determinación de variantes de hemoglobina, con disminución o ausencia de Hb A.
- Enfermedad hematológica de herencia autosómica recesiva, causado por deficiencia o ausencia de cadenas beta-globina. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada al nacimiento sintomáticos de 1 caso por 100.000 anual. Enfermedad bien conocida, en la que se describe tres formas de presentación: forma homocigota-talasemia mayor que es grave con anemia hemolítica y esplenomegalia de inicio precoz en el primer año de vida, forma heterocigota -talasemia minor que generalmente es asintomática y otra forma talasemia intermedia con clínica más leve que la talasemia mayor y de debut más tardío. El diagnóstico se basa en la detección de disminución o ausencia de la variante de hemoglobina A en sangre. En el proceso de cribado de la anemia falciforme puede identificarse beta-TAL. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *HBB* (11p15.4).
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar, orientado a lograr un óptimo control para prevenir complicaciones. En la talasemia mayor es necesario generalmente transfusiones sanguíneas y terapias con quelantes del hierro para corrección de anemia sintomática y prevención de complicaciones de la enfermedad, siendo el trasplante de células madre hematopoyéticas el tratamiento curativo de la enfermedad. Existen terapias génicas en desarrollo con buenos resultados como tratamiento potencialmente curativo o transformativo.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: Las CCAA han notificado a través del SICN el diagnóstico de 10 casos de esta enfermedad (2 casos en 2020, 3 casos en 2021, otros 3 casos en 2022 y 2 casos en 2023) detectados a través de programas de cribado autonómicos. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado en el proceso de cribado de anemia falciforme durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse beta-TAL.

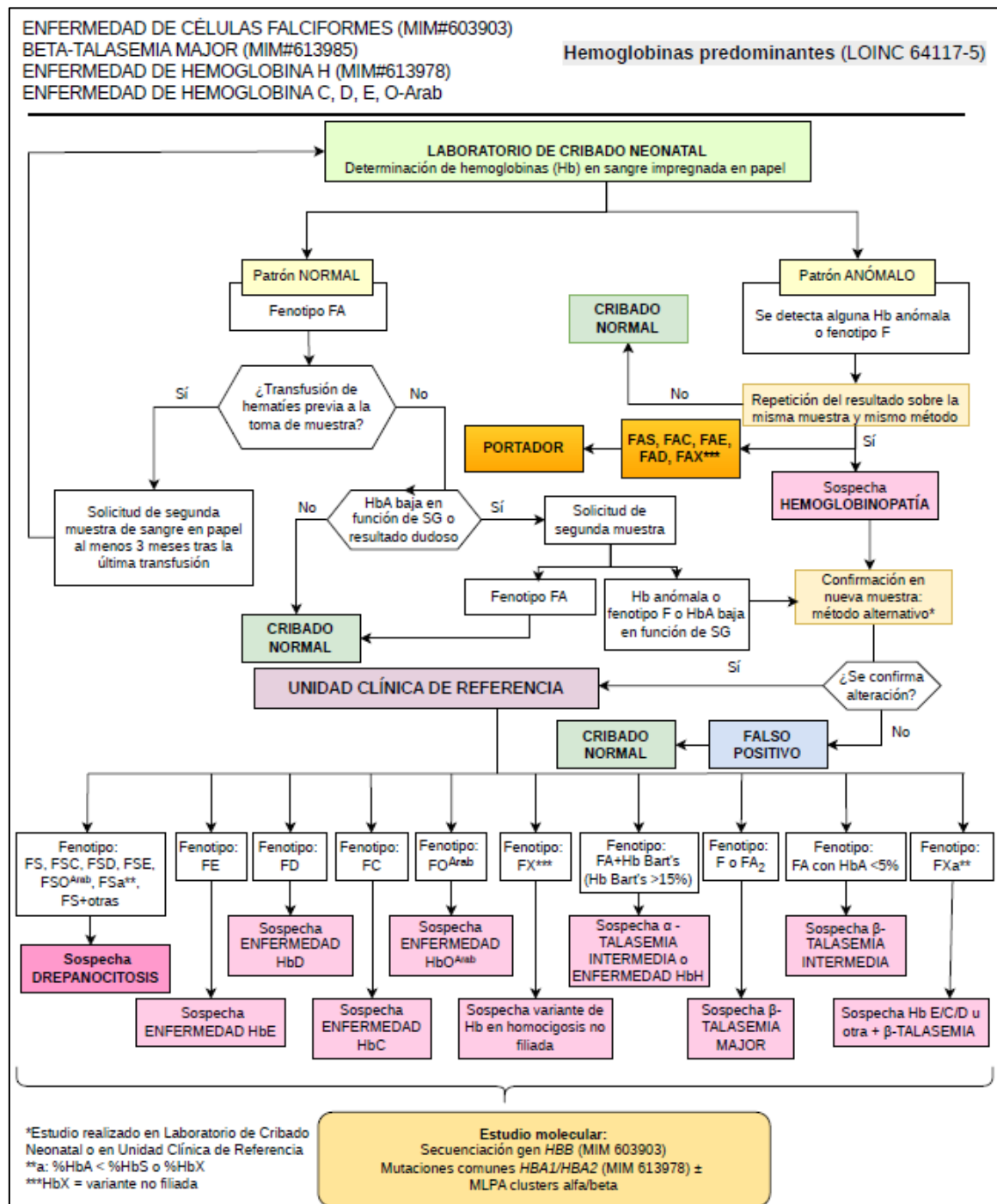


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 2 CCAA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 5 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico,

intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: Enfermedad potencialmente objeto de cribado.

ALFA-TALASEMIA: algunos tipos como la enfermedad de hemoglobina H, síndrome de alfa talasemia-discapacidad intelectual ligado al cromosoma X

Nombre de la enfermedad: Alfa-Talasemia

Abreviatura (siglas): alfa-TAL

Codificación:

Alfa-talasemia: ORPHA: 846, OMIM: 604131, CIE-10 D56.0, CIE-11 3A50.0

Síndrome de alfa talasemia-discapacidad intelectual ligado al cromosoma X: ORPHA: 98791, OMIM: 141750, CIE-10 D56.0, CIE-11 3A50.1

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Sección de enfermedades hematológicas hereditarias.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: alteración de patrones en la determinación de variantes de hemoglobina.
- Enfermedad hematológica de herencia autosómica recesiva, causado por deficiencia o ausencia de cadenas alfa-globina. Enfermedad bien conocida, en la que se describen diferentes formas de presentación según el nivel de deficiencia de las cadenas alfa-globina. La forma intermedia o enfermedad de la hemoglobina H y la forma grave o hidropesía fetal con Hb de Bart son enfermedades raras, con prevalencia estimada menor de 1 caso por 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, en la que en la forma intermedia - enfermedad de la hemoglobina H existe anemia hemolítica moderada asociada esplenomegalia con o sin hiperesplenismo y en la forma más grave del síndrome de hidropesía fetal con Hb Bart con síntomas prenatales como anemia grave e hidropesía fetal potencialmente mortal. La forma más frecuente de la enfermedad es el rasgo de alfa-talasemia que cursa con microcitosis e hipocromía sin anemia o muy leve. El síndrome de alfa talasemia-discapacidad intelectual ligado al cromosoma 16 se presenta con síntomas del rasgo de alfa-talasemia o de la enfermedad de la hemoglobina H leve asociado a discapacidad intelectual de grado variable, mayoritariamente profunda, y rasgos dismórficos faciales. El diagnóstico se basa en la detección de variantes de hemoglobina en sangre distintas a HbS, HbC, HbD, HbE. En el proceso de cribado de la anemia falciforme puede identificarse alfa-TAL. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *HBA1* o *HBA2* (16p13.3).
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar, orientado a lograr un óptimo control para prevenir complicaciones. En la enfermedad de la hemoglobina H puede ser necesario transfusiones sanguíneas o terapias con quelantes del hierro para corrección de anemia sintomática y prevención de complicaciones de la enfermedad, siendo en algunos casos preciso realizar esplenectomía o un trasplante de células hematopoyéticas como tratamiento curativo de la enfermedad.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: Las CCAA han notificado a través del SICN el diagnóstico de 12 casos de esta enfermedad (1 casos en 20219, otro caso en 2020, 7 casos en 2021, 3 casos en 2022) detectados a través de programas de cribado autonómicos. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del

paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado en el proceso de cribado de anemia falciforme durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse alfa-TAL.

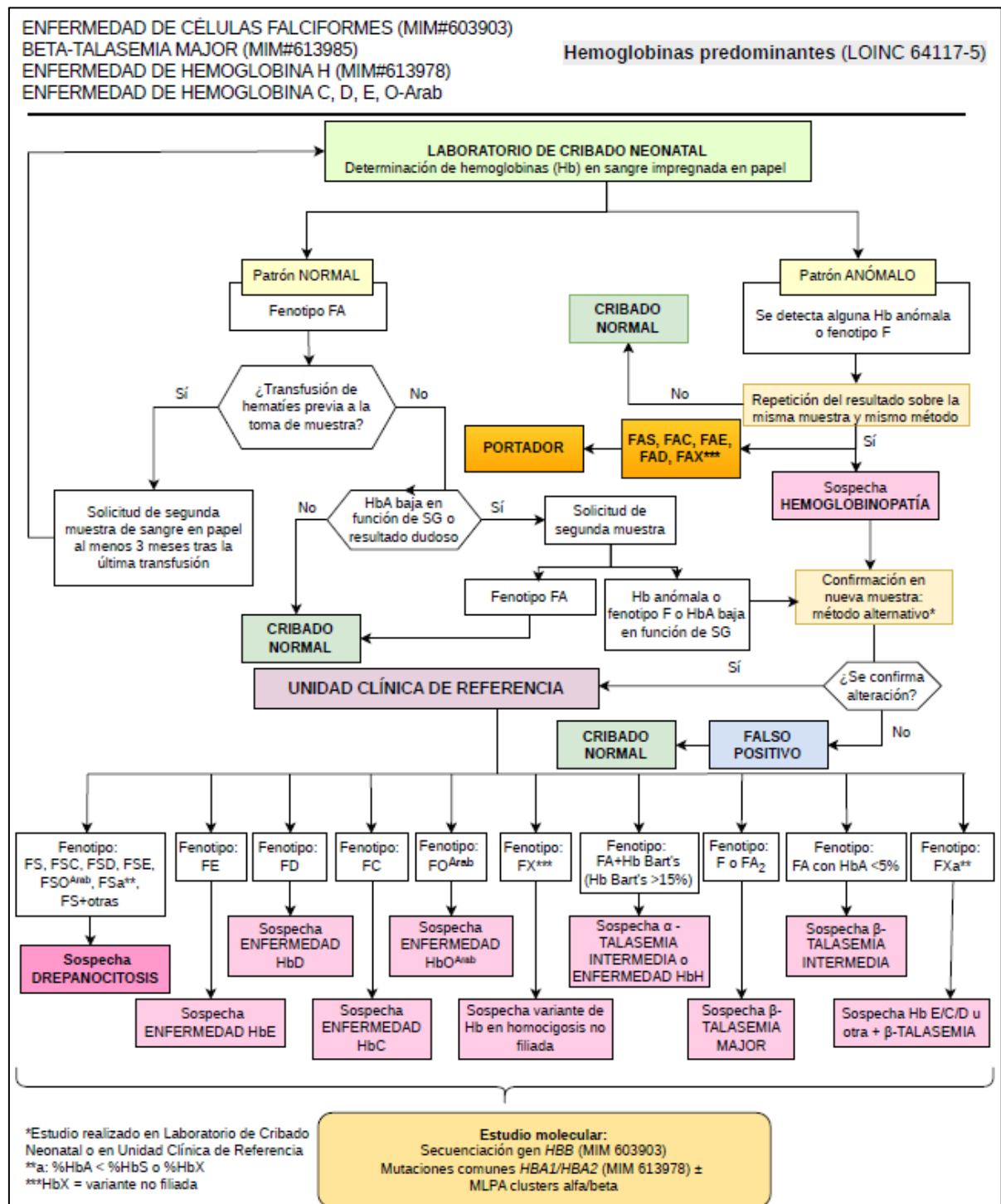


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 2 CCAA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 5 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico,

intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: Existe controversia dentro del GT PCN-PT respecto a la clasificación de otras hemoglobinopatías no anemia falciforme con implicación clínica. Se solicita asesoramiento a especialistas externas en oncohematología infantil. Tras valorar sus aportaciones, se determina que se trata de enfermedades que pueden identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

DEFICIENCIA DE MALEILACETATOACETATO ISOMERASA

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de maleilacetatoacetato isomerasa / Deficiencia de MAAID / Hipersuccinilacetonemia por deficiencia de MAAI / Hipersuccinilacetonemia benigna

Abreviatura (siglas): MAAID

Codificación: OMIM: 617596, CIE-10 E72.1, CIE-11 5C50.B

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en el metabolismo de la fenilalanina y tirosina, CIE-10 Trastornos del metabolismo de tirosina.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de las concentraciones de succinilacetona.
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos, causado por deficiencia de maleilacetatoacetato isomerasa. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. La identificación de la enfermedad se realiza en el diagnóstico diferencial para confirmación de tirosinemia tipo I en el cribado neonatal, clínicamente con función hepática y coagulación normal, cursando asintóticamente en los casos aislados recogidos en la literatura. El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones de succinilacetona en orina y se realiza el estudio de aminoácidos en plasma y orina para el diagnóstico diferencial de la tirosinemia tipo I. En el proceso de cribado de la tirosinemia tipo I, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse MAIDD. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen GSTZ1 (14q24.3). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *GSTZ1*/ *FAH*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar, orientado a lograr un óptimo control para prevenir complicaciones.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

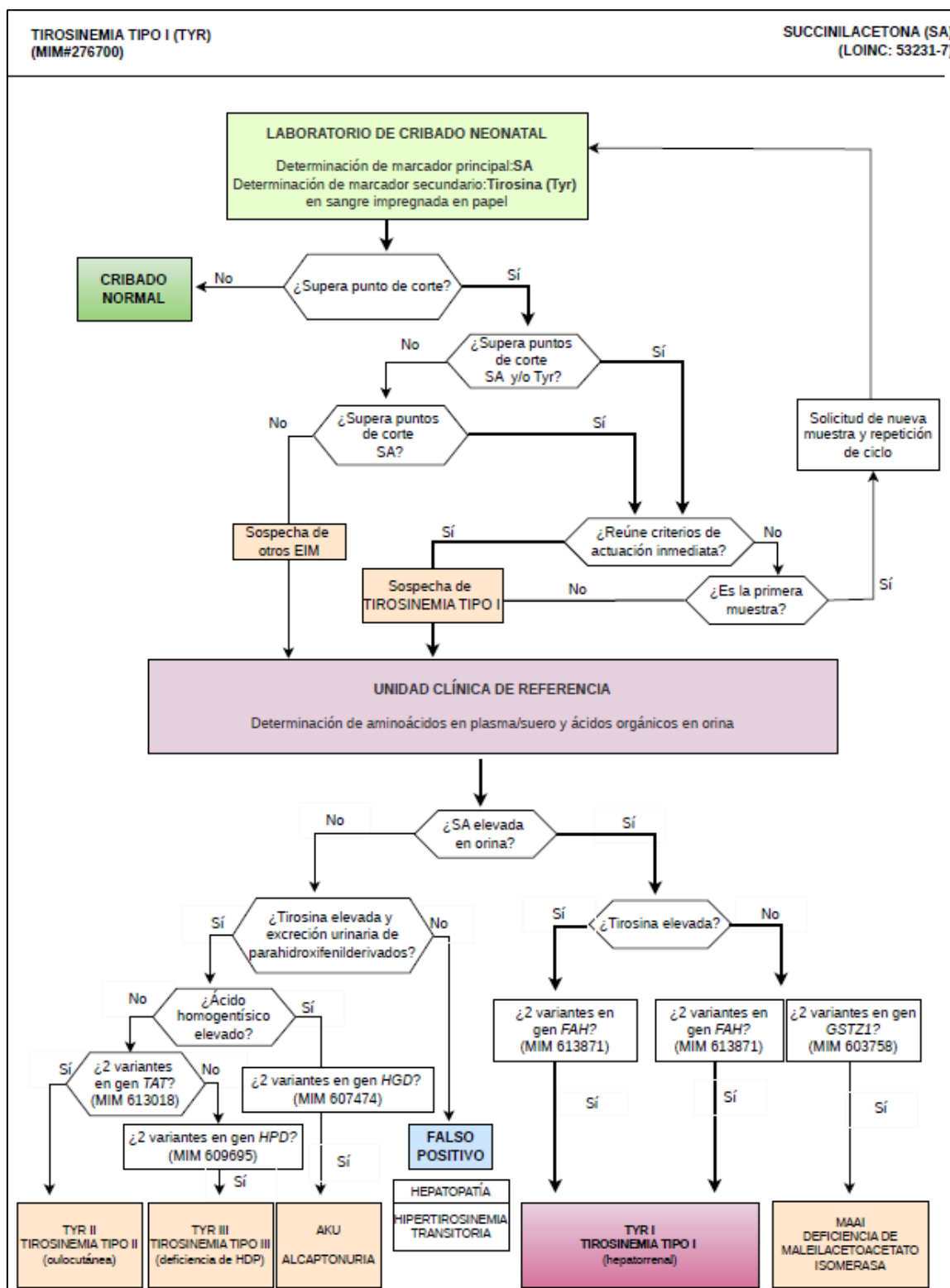


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 2 CCAA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 7 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

Bibliografía específica:

- Yang, H., Al-Hertani, W., Cyr, D., Laframboise, R., Parizeault, G., Wang, S. P., Rossignol, F., Berthier, M. T., Giguère, Y., Waters, P. J., Mitchell, G. A., & Québec NTBC Study Group (2017). Hypersuccinylacetonaemia and normal liver function in maleylacetoacetate isomerase deficiency. Journal of medical genetics, 54(4), 241–247. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104289>

HIPERVALINEMIA Y HIPERLEUCINA-ISOLEUCINEMIA

Nombre de la enfermedad: Hipervalinemia y hiperleucina-isoleucinemia / Deficiencia de aminotransferasas de cadena ramificada

Abreviatura (siglas): HVLI

Codificación: OMIM: 618850, CIE-10 E71.19

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen):
Defectos en el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, CIE-10 Trastornos del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada y de los ácidos grasos.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación del cociente entre las concentraciones de XLeu (leucina, isoleucina, allo-isoleucina e hidroxiprolina) y valina (Val).
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, en la que se describe afectación neurológica variable desde retraso del neurodesarrollo a alteraciones del lenguaje asociado a concentraciones elevadas de determinados aminoácidos en plasma (valina, leucina e isoleucina). El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones de determinados aminoácidos de cadena ramificada en plasma y orina, así como de ácidos orgánicos en orina para realizar el diagnóstico diferencial con la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, en especial demostrando la ausencia de alloisoleucina y siendo mayor la concentración de valina respecto a la de leucina. En el proceso de cribado de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse HVLI. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *BCAT2* (19q13.33). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *DBT/BCKDHB/BCKDHA/DLD/PPM1K/BCAT2*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar, orientado a lograr un óptimo control para prevenir complicaciones. Es esencial un tratamiento dietético con restricción en dieta de aminoácidos de cadena ramificados asociado a suplementación con piridoxina en determinados casos.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce: durante la fase de confirmación diagnóstica de esta enfermedad puede identificarse HVLI:

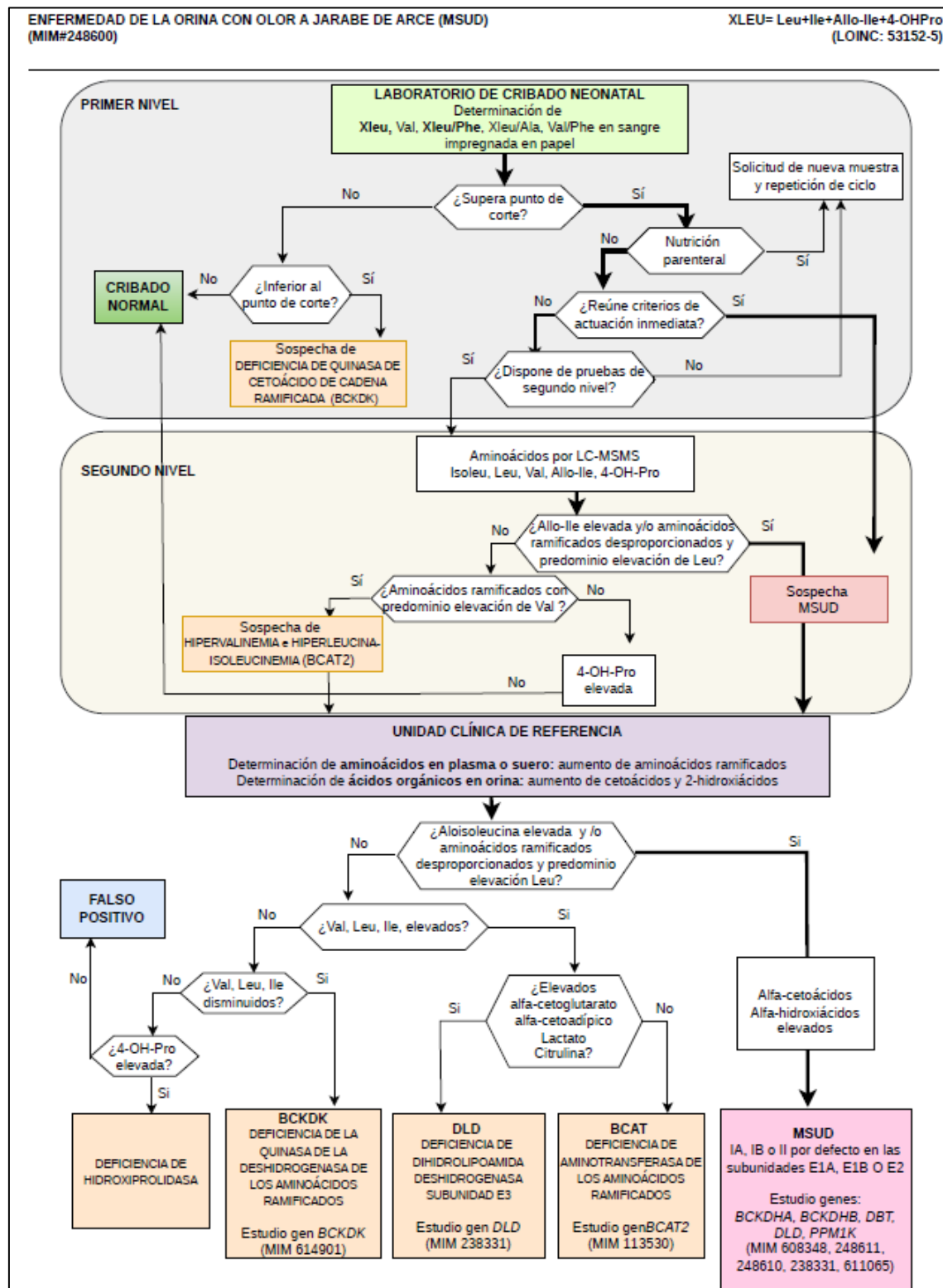


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM



Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 2 CCAA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 8 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).



DEFICIENCIA DE QUINASA DE CETOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de quinasa de cetoácidos de cadena ramificada / Deficiencia de BCKDK / Síndrome de autismo-epilepsia por deficiencia de la deshidrogenasa quinasa de cetoácidos de cadena ramificada

Abreviatura (siglas): BCKDKD

Codificación: ORPHA: 308410, OMIM: 614923, CIE-10 E71.1

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, CIE-10 Trastornos del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada y de los ácidos grasos.

Evaluación de situación:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: disminución del cociente entre las concentraciones de XLeu (leucina, isoleucina, allo-leucina e hidroxiprolina) y valina (Val).
- Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada debido a una deficiencia de la enzima quinasa de cetoácidos de cadena ramificada. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas aparecen en la primera infancia con afectación neurológica como retraso del neurodesarrollo con rasgos del espectro autista, epilepsia, discapacidad intelectual y/o microcefalia con concentraciones bajas en plasma de aminoácidos de cadena ramificada. El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones de determinados aminoácidos de cadena ramificada en plasma y orina. En el proceso de cribado al observar disminución de los aminoácidos que se valoran para la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce podría identificarse BCKDKD. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *BCKDK* (16p11.2).
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar, orientado a lograr un óptimo control para prevenir complicaciones. Es esencial un tratamiento dietético con suplementación proteica y, en concreto, con aminoácidos de cadena ramificada.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce: durante la fase de confirmación diagnóstica de esta enfermedad puede identificarse BCKDKD:

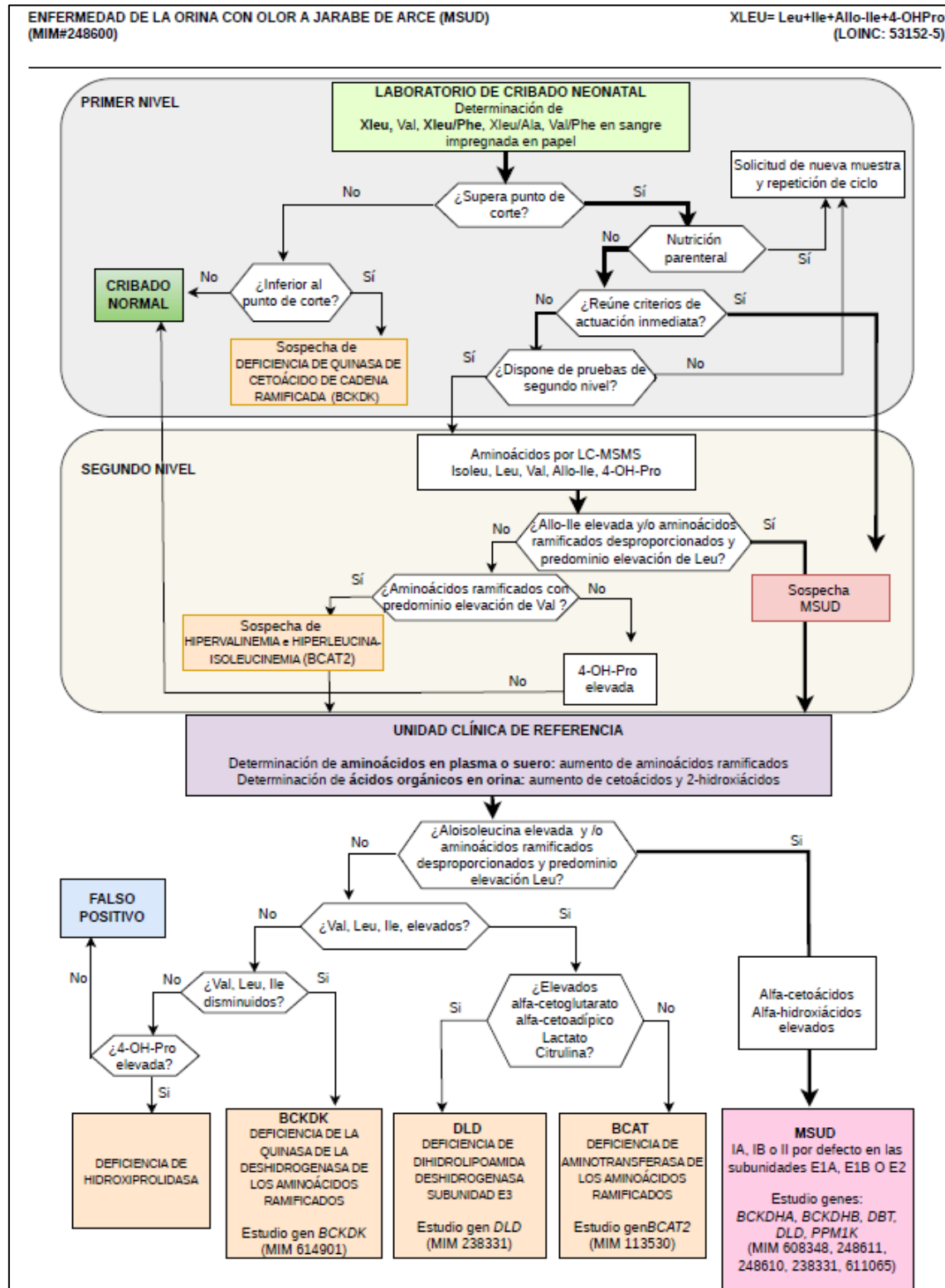


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 2 CCAA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 7 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

Bibliografía específica:

- Tangeraas, T., Constante, J. R., Backe, P. H., Oyarzábal, A., Neugebauer, J., Weinhold, N. et al. (2023). BCKDK deficiency: a treatable neurodevelopmental disease amenable to newborn screening. *Brain: a journal of neurology*, 146(7), 3003–3013. <https://doi.org/10.1093/brain/awad010>

DEFICIENCIA DE CARBAMOIL-FOSFATO SINTETASA I

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de carbamoil-fosfato sintetasa / Deficiencia de CPS1 / CPS1D

Abreviatura (siglas): CPSD-I

Codificación: ORPHA: 147, OMIM: 237300, CIE-10 E72.2, CIE-11 5C50.A1

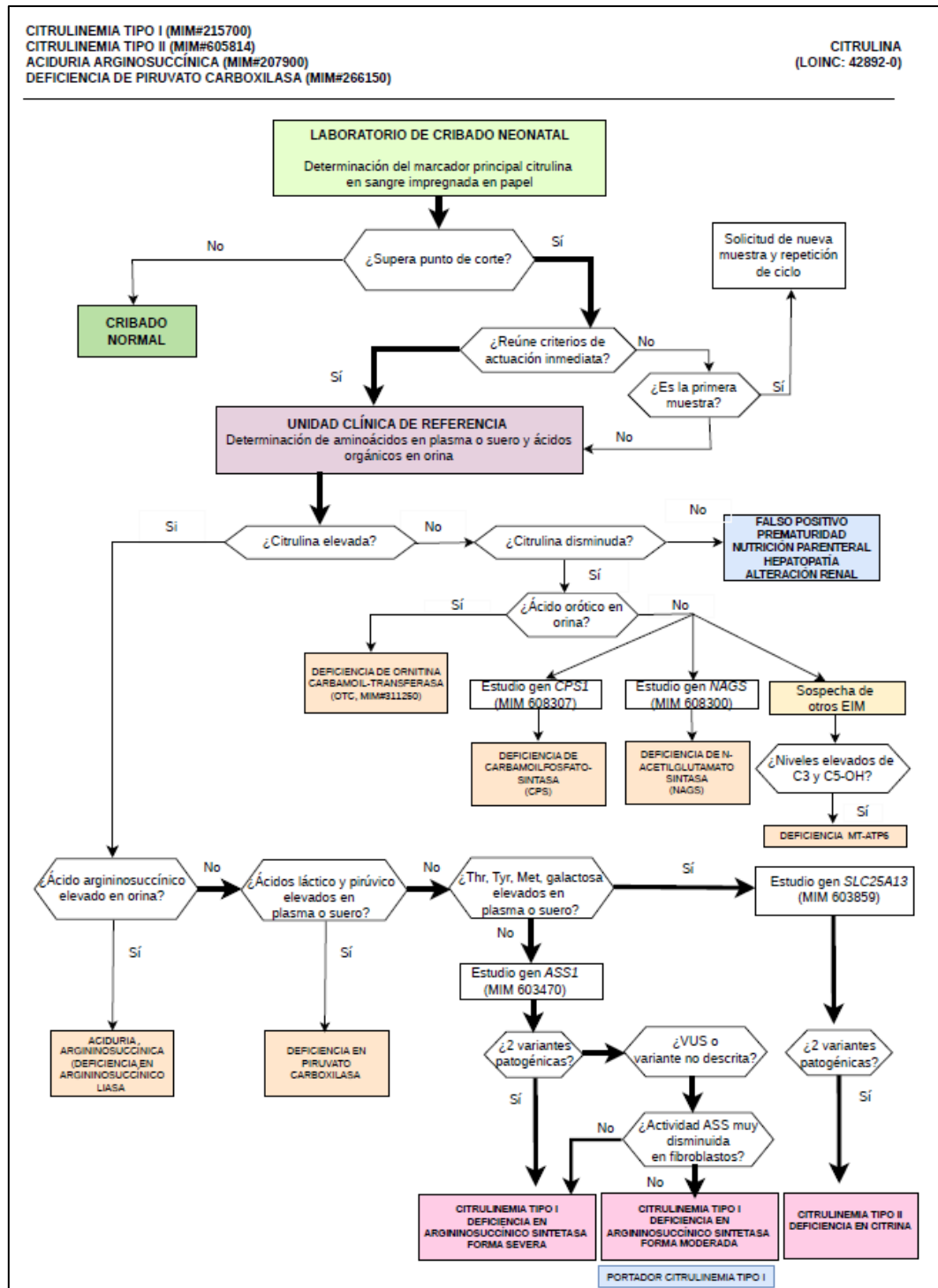
Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen):
Defectos en el ciclo de la urea e hiperamoniemias hereditarias, CIE-10 Trastornos del metabolismo del ciclo de la urea

Evaluación de la enfermedad:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: concentraciones elevadas de glutamina (GLN) y/o disminuidas de citrulina (Cit), con/sin elevación del ratio ornitina/citrulina.
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos, en concreto es un trastorno del ciclo de la urea debido a una deficiencia de la enzima carbamoil-fosfato sintetasa que puede conducir a situaciones de hiperamoniemia. Es una enfermedad rara, con una prevalencia al nacimiento estimada entre 1 caso por cada 526.000-1.300.000 nacidos. Enfermedad bien conocida su historia natural, en la que se describe dos formas de presentación: forma neonatal con hiperamoniemia que conduce a hipotonía, letargo, crisis epilépticas y/o coma siendo potencialmente mortal y otra forma grave de inicio tardío con síntomas por hiperamoniemia desencadenados por ayuno o enfermedades intercurrentes. El diagnóstico se basa en la determinación de aminoácidos en plasma y orina, así como de ácidos orgánicos y ácido orótico para diagnóstico diferencial en orina. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *CPS1* (2q34). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *CPS1/NAGS/OTC/MT-ATP6//CA5A/CAD*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda medidas dietéticas con restricción proteica en dieta, suplementación con determinados aminoácidos esenciales como citrulina y arginina, evitar ácido valproico y situaciones de ayuno. Es esencial, vigilar la aparición de situaciones de hiperamoniemia para establecer un diagnóstico y manejo precoz terapéutico que evite o reduzca daños posteriores a nivel neurológico, asociando fármacos eliminadores de nitrógeno como benzoato sódico. En algunos casos de inicio neonatal, es necesario trasplante hepático.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información,

educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmos del cribado neonatal de citrulinemia tipo I y II, aciduria arginosuccínica y de la deficiencia de piruvato carboxilasa: durante la fase de confirmación diagnóstica de estas enfermedades puede identificarse CPSD-I.



Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 2 CCAA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

DEFICIENCIA DE N-ACETILGLUTAMATO SINTETASA

Nombre de la enfermedad: Hiperamonemia por deficiencia de N-acetilglutamato sintasa / Deficiencia de NAGS

Abreviatura (siglas): NAGSD

Codificación: ORPHA: 927, OMIM: 237310, CIE-10 E72.2, CIE-11 5C50.AY

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en el ciclo de la urea e hiperamonemias hereditarias, CIE-10 Trastornos del metabolismo del ciclo de la urea.

Evaluación de la enfermedad:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: concentraciones elevadas de glutamina (GLN) y/o disminuidas de citrulina (Cit) con/sin elevación del ratio ornitina/citrulina.
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva. Es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos, en concreto es un trastorno del ciclo de la urea debido a una deficiencia de la enzima N-acetilglutamato sintetasa que actúa como activador de la enzima carbamil-fosfato sintetasa I, por lo que puede conllevar a situaciones de hiperamonemia. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 caso entre 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, en la que se puede presentar descompensaciones metabólicas por hiperamonemia a cualquier edad que pueden conllevar a afectación neurológica grave con hipotonía, letargo, crisis epilépticas y/o coma, siendo potencialmente mortal, si no se instaura un tratamiento precoz. El diagnóstico se basa en la determinación de aminoácidos en plasma y orina, así como de ácidos orgánicos y ácido orótico para diagnóstico diferencial en orina. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *NAGS* (17q21.31). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *CPS1/NAGS/OTC/MT-ATP6//CA5A/CAD*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. La terapia farmacológica temprana con N-carbamilglutamato, un análogo estructural de NAGS, activador natural de la carbamil fosfato sintetasa, presenta resultados favorables en el control de la enfermedad sin restricción proteica. Es esencial, vigilar la aparición de situaciones de hiperamonemia para establecer un diagnóstico y manejo precoz terapéutico que evite o reduzca daños posteriores a nivel neurológico.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: Una CA ha notificado a través del SICN el diagnóstico de 1 caso de esta enfermedad (en 2019) detectado a través de programas de cribado autonómicos. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un

diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmos del cribado neonatal de citrulinemia tipo I y II, aciduria arginosuccínica y de la deficiencia de piruvato carboxilasa: durante la fase de confirmación diagnóstica de estas enfermedades puede identificarse NAGSD.

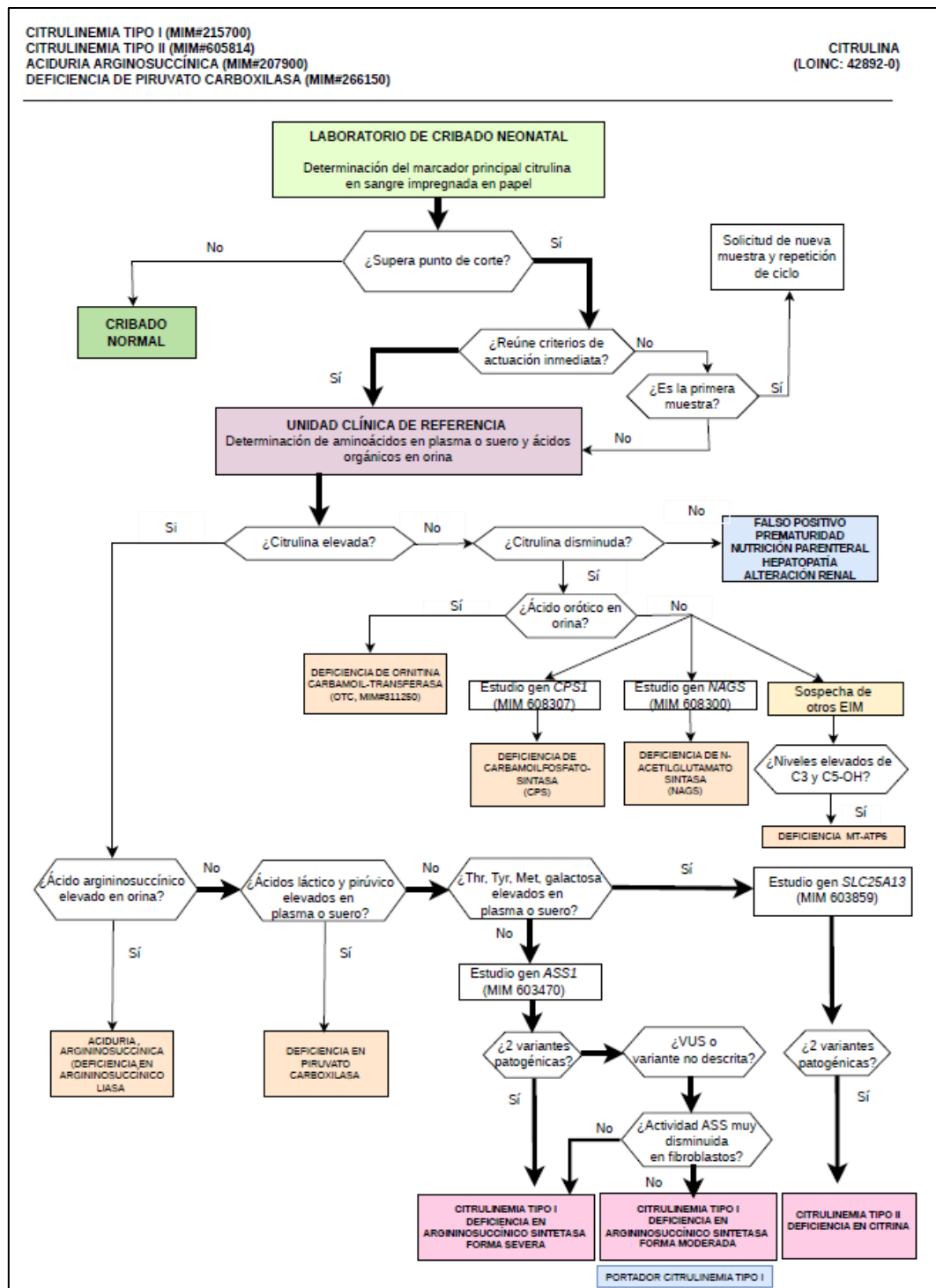


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM



Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 2 CCAA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 2 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).



DEFICIENCIA DE ORNITINA TRANSCARBAMILASA

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de ornitina transcarnilasa / Deficiencia de ornitina carbamil transferasa / Deficiencia de OCT / Deficiencia de OTC

Abreviatura (siglas): OTCD

Codificación: ORPHA: 664, OMIM: 311250, CIE-10 E72.4, CIE-11 5C50.AY

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en el ciclo de la urea e hiperamoniemias hereditarias, CIE-10 Trastornos del metabolismo del ciclo de la urea

Evaluación de la enfermedad:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: concentraciones elevadas de glutamina (GLN) y/o disminuidas de citrulina (Cit) con/sin elevación del ratio ornitina/citrulina.
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva ligada al cromosoma X. Es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos, en concreto un trastorno del ciclo de la urea debido a una deficiencia de la enzima de ornitina transcarnilasa implicada en el catabolismo del aminoácido citrulina que puede conllevar a situaciones de hiperamonemia. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1-9 casos entre 1000.000 personas. Enfermedad bien conocida, en la que se describe dos formas de presentación: forma neonatal con hiperamonemia que conduce a hipotonía, letargo, crisis epilépticas y/o coma siendo potencialmente mortal y otra forma menos grave que puede aparecer a cualquier edad de inicio tardío con síntomas por hiperamonemia desencadenados por ayuno o enfermedades intercurrentes. El diagnóstico se basa en la determinación de aminoácidos en plasma o y orina, así como de ácidos orgánicos y ácido orótico para diagnóstico diferencial en orina. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *OTC* (Xp21.1). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *CPS1/NAGS/OTC/MT-ATP6*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda medidas dietéticas con restricción proteica en dieta, suplementación con determinados aminoácidos esenciales como citrulina y arginina, evitar ácido valproico y situaciones de ayuno. Es esencial, vigilar la aparición de situaciones de hiperamonemia para establecer un diagnóstico y manejo precoz terapéutico que evite o reduzca daños posteriores a nivel neurológico, asociando fármacos eliminadores de nitrógeno como benzoato sódico. En algunos casos de inicio neonatal, es necesario realizar trasplante hepático.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad*

Algoritmos del cribado neonatal de citrulinemia tipo I y II, aciduria arginosuccínica y de la deficiencia de piruvato carboxilasa: durante la fase de confirmación diagnóstica de estas enfermedades puede identificarse OTCD.

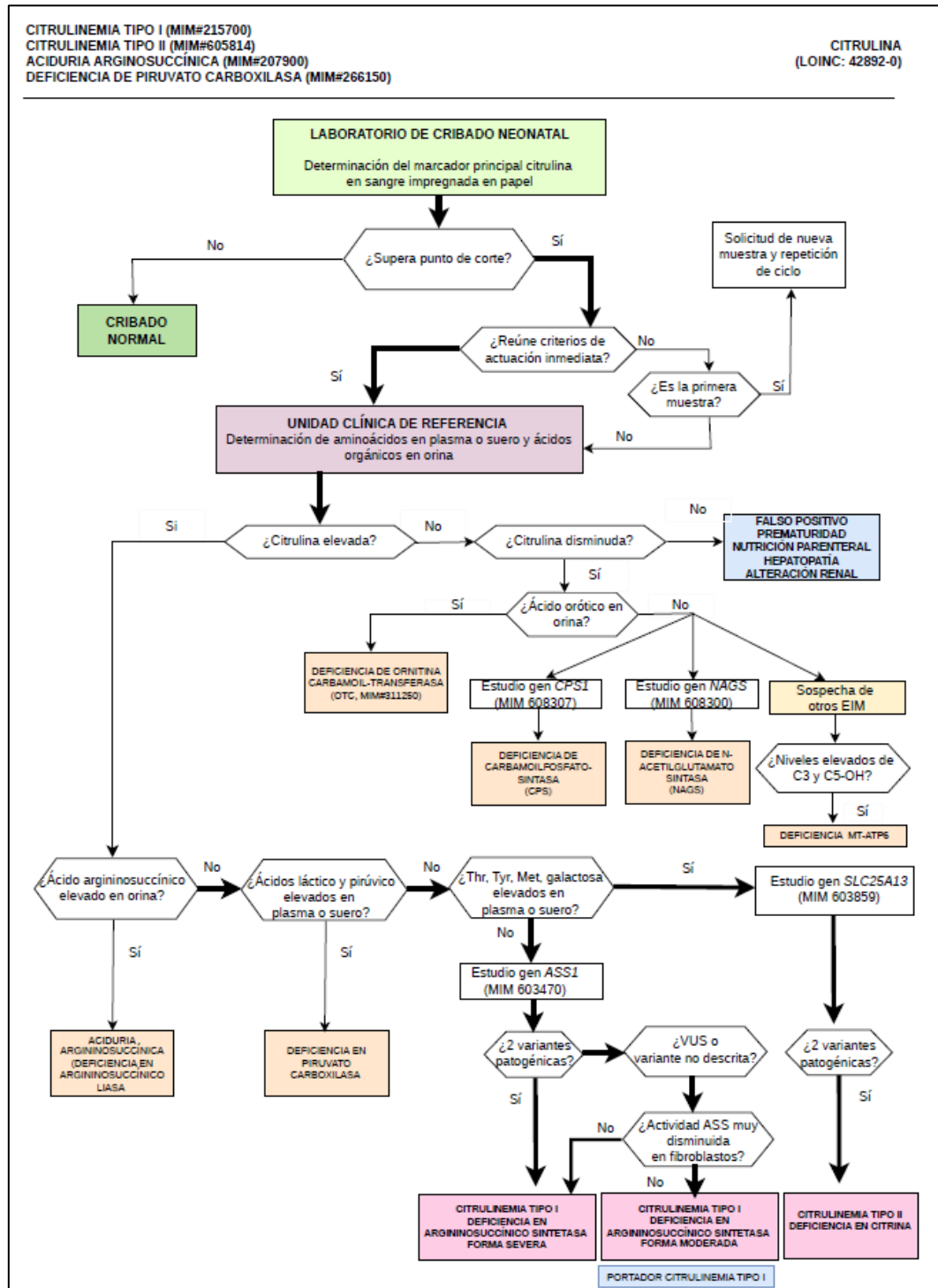


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 2 CCAA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 3 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

DEFICIENCIA DE ANHIDRASA CARBÓNICA VA

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de anidrasa carbónica VA / Encefalopatía hiperamonémica por deficiencia de anhidrasa carbónica VA / Deficiencia de AC-VA

Abreviatura (siglas): DAC-VA

Codificación: ORPHA: 401948, OMIM: 615751, CIE-10: E74.8

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): no consta

Evaluación de la enfermedad:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: disminución de concentraciones de citrulina (Cit) y/o elevación de 3-hidroxisovalerilcarnitina (C5OH) y/o de propionilcarnitina (C3).
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos debido a una deficiencia de la enzima anhidrasa carbónica VA. Es una enfermedad rara, con prevalencia estimada menor de 1 caso por cada 1.000.000 personas. Enfermedad conocida, cuyas manifestaciones clínicas suelen aparecer en primer año de vida o primera infancia en forma de descompensaciones metabólicas con acidosis metabólica y/o hipoglucemias, cursando posteriormente de forma asintomática. El diagnóstico se basa en la determinación de aminoácidos en plasma y orina, de acilcarnitinas en sangre seca o plasma y de ácidos orgánicos en orina. En el proceso de cribado de la aciduria 3-hidroxi-3 metilglutárica o de las acidemias metilmalónicas o de defectos del ciclo de la urea por citrulina disminuida, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse DAC-VA. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen CA5A. Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *MT-ATP6/CPS1/NAGS/OTC/CA5A/CAD/ABCD4/ACSF3/ALDH6A1/AMN/CBLIF/CD320/CUBN/HCF C1/LMBRD1/MMAA/MMAB/MMACHC/MMADHC/MCEE/MLYCD/MMUT/PCCA/PCCB/PRDX 1/TCN2/THAP11/ZNF143/CAT1/AUH/HLCS/HMGCL/HSD17B10/MCCC1/MCCC2*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico. Es esencial, vigilar la aparición de situaciones de hiperamoniemia para establecer un diagnóstico y manejo precoz terapéutico que evite o reduzca daños posteriores a nivel neurológico.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo del cribado neonatal de la deficiencia de 3-hidroxi-3metilglutaril-CoA-liasa (HMG-Liasa): durante la fase de confirmación diagnóstica de estas enfermedades puede identificarse DAC-VA.

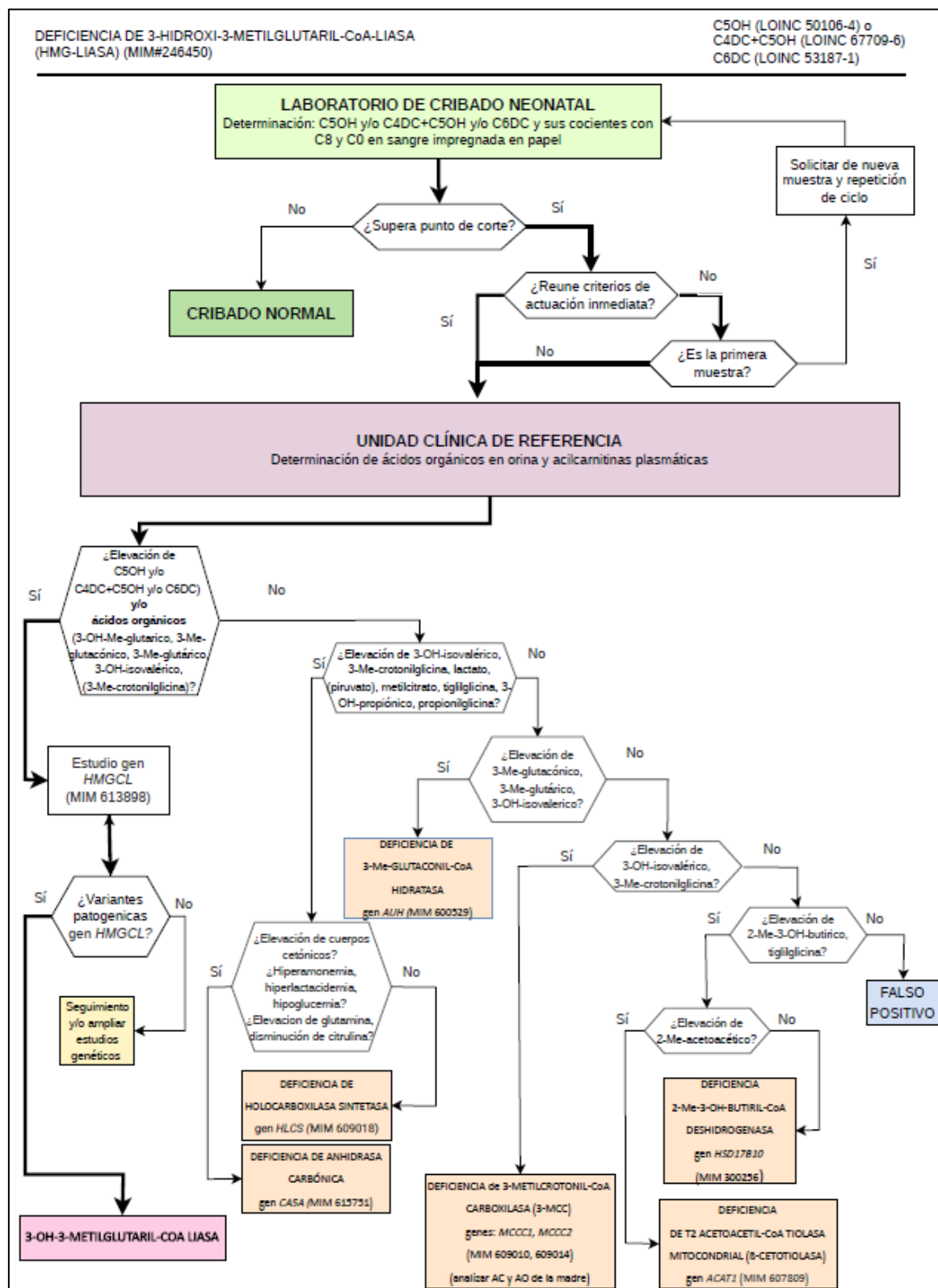


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM



Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: no consta.

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

SÍNDROME DE LEIGH POR MUTACIONES EN MT-ATP6

Nombre de la enfermedad: Síndrome de Leigh por mutaciones en MT-ATP6 / Paraplejía espástica mitocondrial asociada a MT-ATP6 / Paraplejía espástica de herencia materna / SPG de herencia materna

Abreviatura (siglas): MT-ATP6

Codificación: ORPHA: 320360, OMIM: 516060, CIE-10 G11.4, CIE-11 8B44.0Y

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Trastorno de la fosforilación oxidativa mitocondrial por anomalías del ADN mitocondrial, CIE-10 Trastorno metabólico, no especificado.

Evaluación de la enfermedad:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: disminución de concentraciones de citrulina (Cit) y/o elevación de 3-hidroxisovalerilcarnitina (C5OH).
- Enfermedad metabólica herencia mitocondrial, en concreto es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos por alteración de la fosforilación oxidativa mitocondrial por anomalías del ADN mitocondrial.

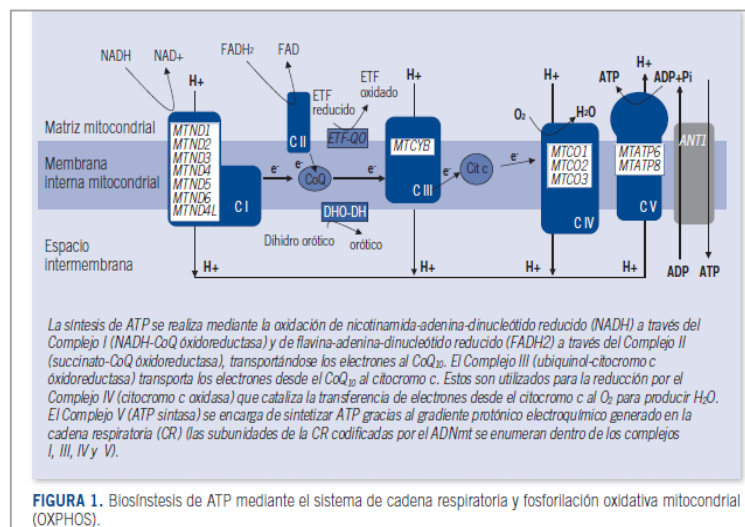


FIGURA 1. Biosíntesis de ATP mediante el sistema de cadena respiratoria y fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS).

Imagen tomada de Gil-Ortega, D et al. (2018).

Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo.

- Es una enfermedad rara, con prevalencia estimada menor de 1 caso por cada 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas aparecen en edad adulta en forma de paraplejía espástica lentamente progresiva asociado a dolor en extremidades inferiores, hiperreflexia y disminución de la sensibilidad vibratoria. El diagnóstico se basa en la determinación de aminoácidos y acilcarnitinas en plasma o sangre seca y/o ácidos orgánicos en orina. En el proceso de cribado de la aciduria 3-hidroxi-3

metilglutámica, o de los defectos del ciclo de la urea por disminución de citrulina, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse MT-ATP6. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *MT-ATP6*. Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *MT-ATP6/CPS1/NAGS/OTC/CAD/CA5A/ACAT1/AUH/HLCS/HMGCL/HSD17B10/MCCC1/MCCC2*.

- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: Una CA ha notificado a través del SICN el diagnóstico de 1 caso de esta enfermedad (en 2021) detectado a través de programas de cribado autonómicos. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmos del cribado neonatal de citrulinemia tipo I y II, aciduria argininosuccínica y deficiencia de piruvato carboxilasa, así como de la deficiencia de 3-metilcrotonil CoA carboxilasa: durante la fase de confirmación diagnóstica de estas enfermedades puede identificarse MT-ATP6.

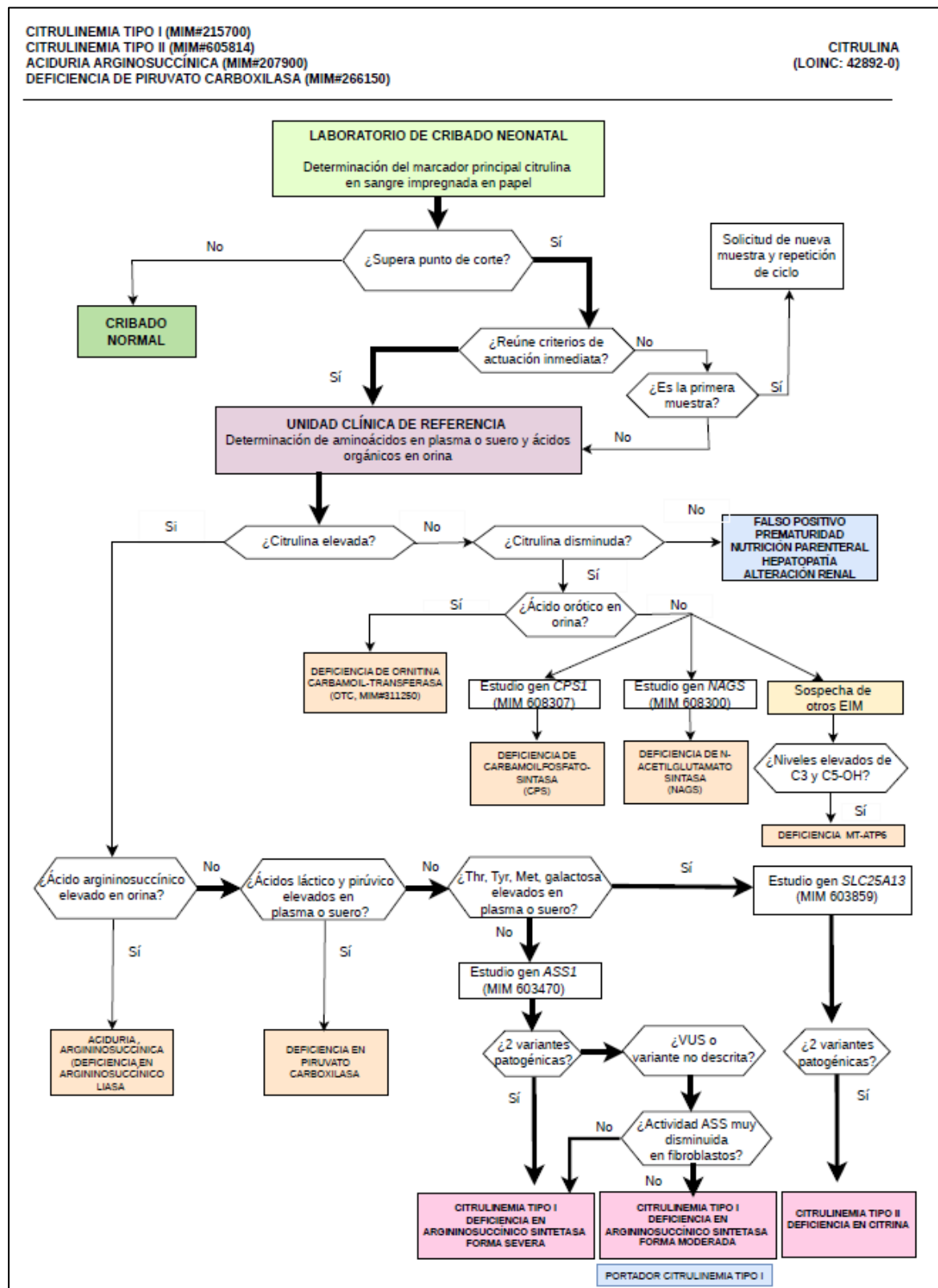


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

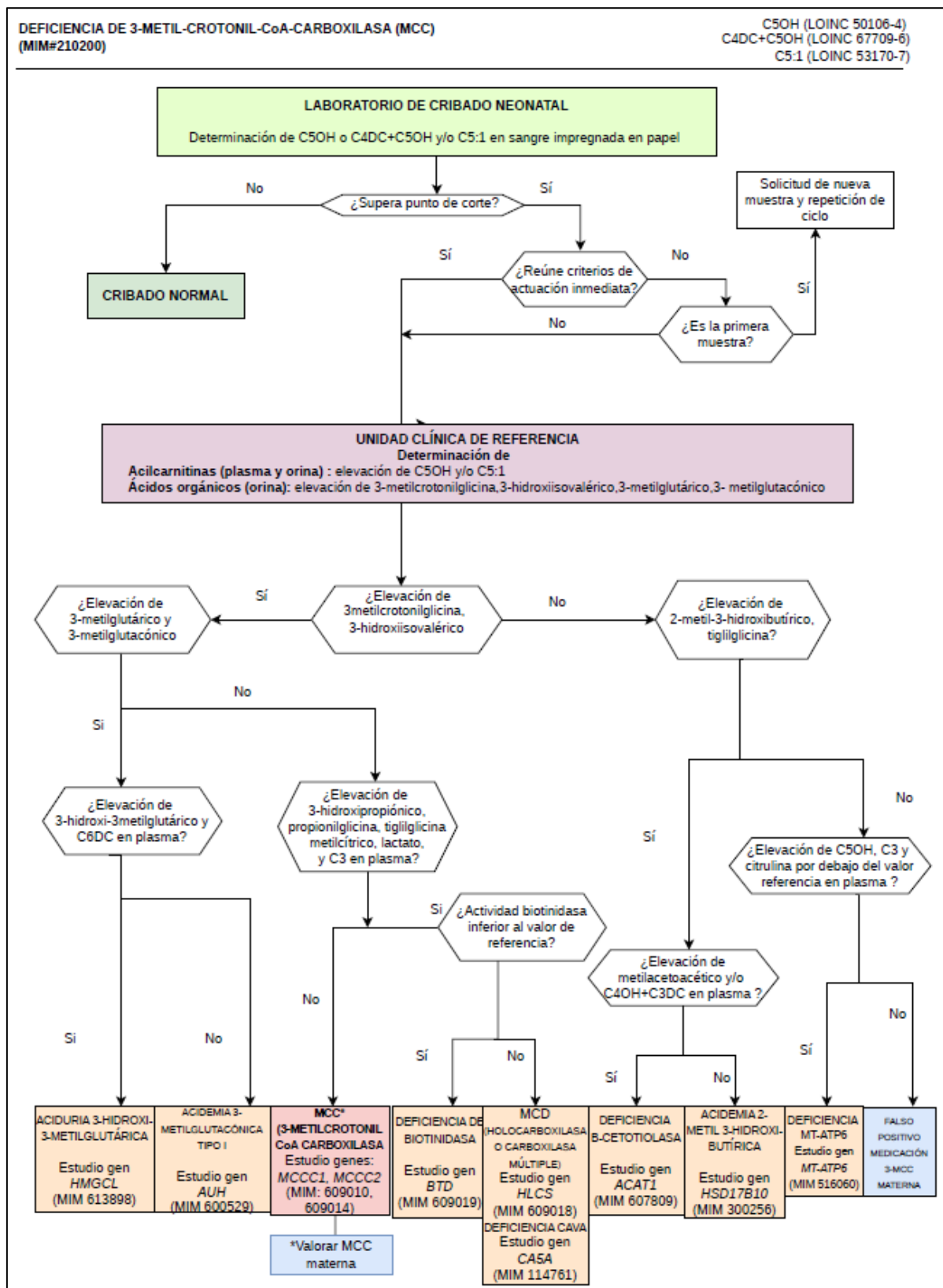


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 1 CA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 2 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

DEFICIENCIA DE PIRUVATO CARBOXILASA

Nombre de la enfermedad: Ataxia con acidosis láctica tipo II / Encefalopatía necrosante de Leigh por deficiencia de piruvato carboxilasa / Síndrome de Leigh por deficiencia de piruvato carboxilasa / Síndrome de Leigh por deficiencia de PC

Abreviatura (siglas): PCD

Codificación: ORPHA: 3008, OMIM: 266150, CIE-10 E74.4, CIE 5C53.03

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en la gluconeogénesis, CIE-10 Trastornos del metabolismo del piruvato y de la gluconeogénesis.

Evaluación de la enfermedad:

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de citrulina (Cit).
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos por una deficiencia de la enzima piruvato carboxilasa implicada en el ciclo del ácido cítrico y en la gluconeogénesis. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1 caso por cada 250.000 nacimientos anual. Enfermedad bien conocida, en la que se describe tres formas de presentación: forma neonatal que es la más grave con afectación neurológica grave asociado a descompensaciones metabólicas con acidosis e hiperamoniemia, forma infantil grave caracterizada por retraso en el neurodesarrollo asociados a episodios recurrentes de acidosis láctica y hepatomegalia y una forma infantil más leve con riesgo de aparición de crisis metabólicas asociado a retraso del neurodesarrollo. El diagnóstico se basa en la determinación de aminoácidos en plasma y orina y de ácidos orgánicos en orina. En el proceso de cribado de la citrulinemia tipo I, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse PCD. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *PC* (11q13.2). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *ASS1/ASL/SLC25A13/ PC/DLD/SLC7A7*. Si no se identifican mutaciones o el resultado del estudio genético no es concluyente se puede realizar el estudio de actividad enzimática en fibroblastos cultivados.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda medidas dietéticas con dieta hipercalórica asociado a restricción proteica y de grasas y suplementación con tiamina o determinados aminoácidos en algunos casos. Es esencial, vigilar la aparición de situaciones de crisis metabólicas y/o hiperamoniemia para establecer un diagnóstico y manejo precoz terapéutico que evite o reduzca daños posteriores a nivel neurológico. Las formas neonatal e infantil grave son potencialmente mortales.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la

detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

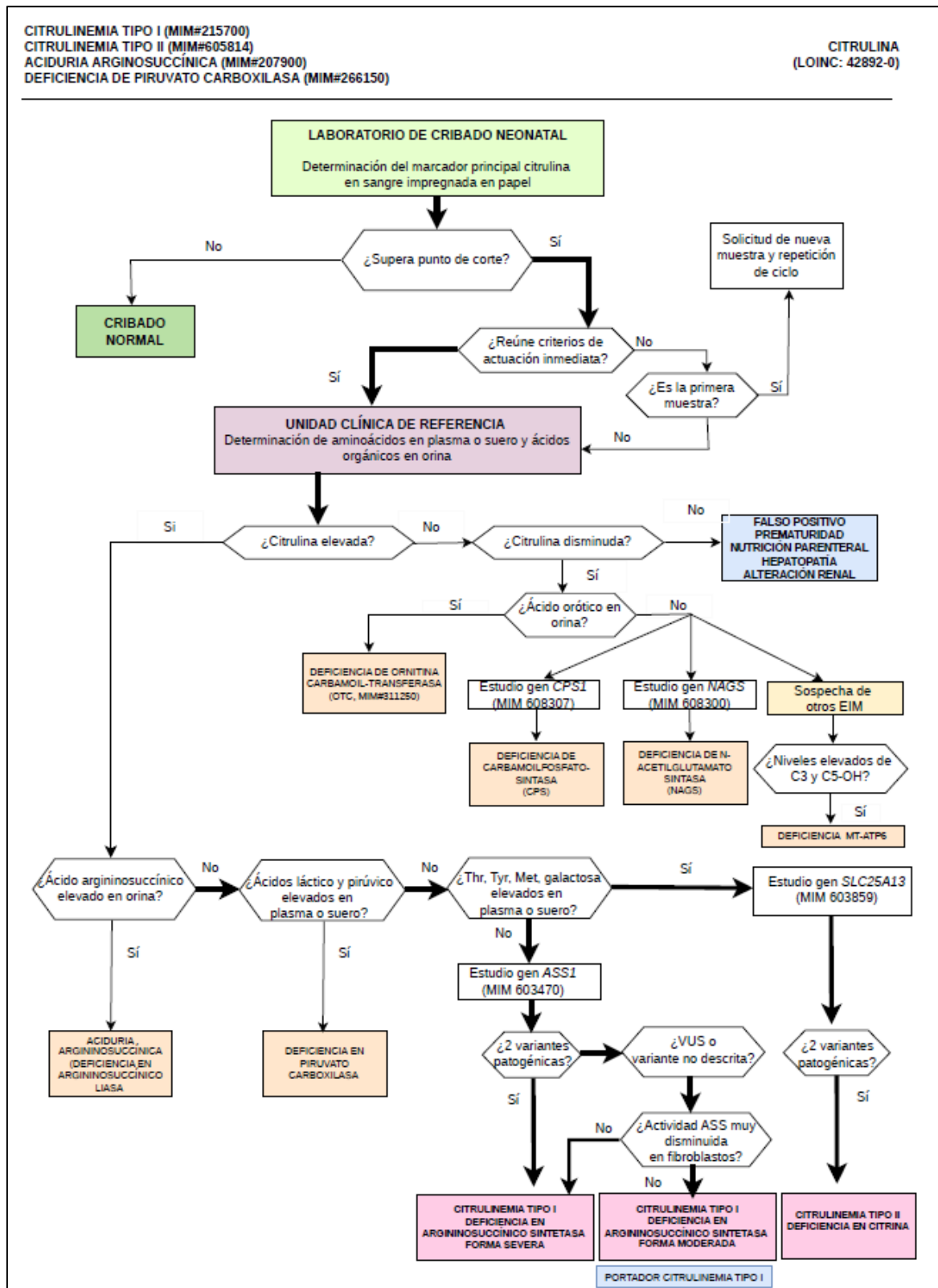


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 1 CA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 5 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

DEFICIENCIA DE DIHIDROLIPOAMIDA DESHIDROGENASA

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de dihidrolipoamida deshidrogenasa / Deficiencia de DLD / Enfermedad de jarabe de arce con deficiencia de E3 / Deficiencia de piruvato deshidrogenasa E3

Abreviatura (siglas): DLDD

Codificación: ORPHA: 2394, OMIM: 246900, CIE-10 E74.4, CIE-11 5C53.02

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en el metabolismo del piruvato, CIE-10- Trastornos del metabolismo del piruvato y de la gluconeogénesis

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: Elevación de Citrulina (Cit) y/o aumento de XLeu y Val.
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos por deficiencia de la enzima dihidrolipoamida deshidrogenasa (se caracteriza bioquímicamente por una deficiencia combinada del complejo de alfa-cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada, el complejo de piruvato deshidrogenasa y el complejo de alfa-cetoglutarato deshidrogenasa). Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 por cada 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, en la que se describe una forma de presentación precoz en la infancia con retraso en el neurodesarrollo y riesgo de aparición de episodios de acidosis láctica y otra forma de presentación de inicio tardío con afectación neurológica con ataxia y/o distonía asociada o no a enfermedad hepática. El diagnóstico se basa en la determinación de aminoácidos en plasma y orina, y de ácidos orgánicos en orina. En el proceso de cribado de la citrulinemia tipo I o de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, durante la fase de confirmación diagnóstica de dichas enfermedades puede identificarse DLDD. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *DLD* (7q31.1). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *ASS1/ASL/SLC25A13/PC/DLD/SLC7A7//BCKDHA/BCKDHB/BCAT2/DBT/PPM1K*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda medidas dietéticas con dieta hipercalórica asociado a restricción proteica y de grasas en algunos casos. Es esencial, vigilar la aparición de situaciones de crisis metabólicas para establecer un diagnóstico y manejo precoz terapéutico que evite o reduzca daños posteriores a nivel neurológico.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información,

educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmos del cribado neonatal de citrulinemia tipo I y II, aciduria arginosuccínica y de la deficiencia de piruvato carboxilasa, así como de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD): durante la fase de confirmación diagnóstica de estas enfermedades puede identificarse DLDD:

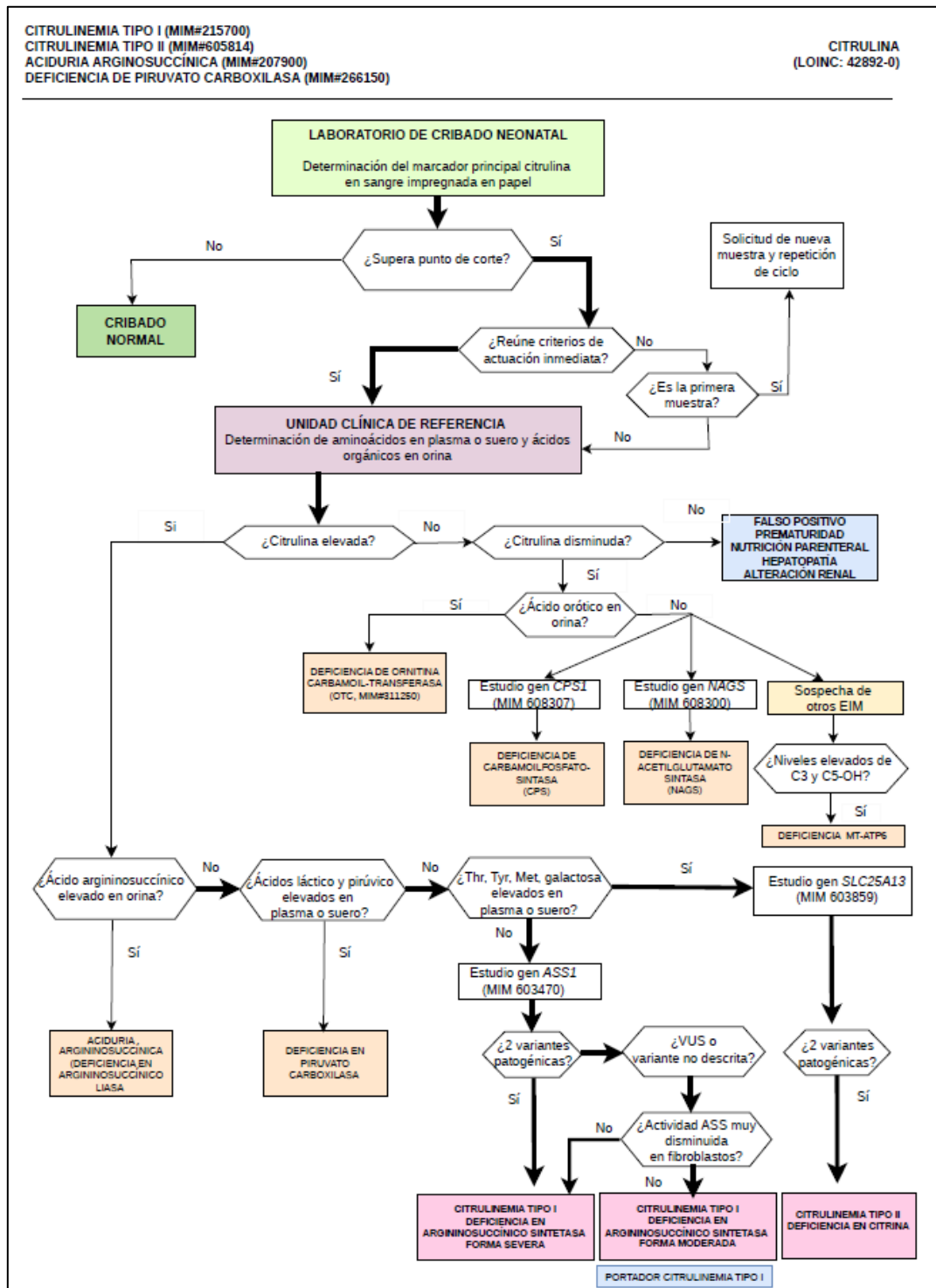


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

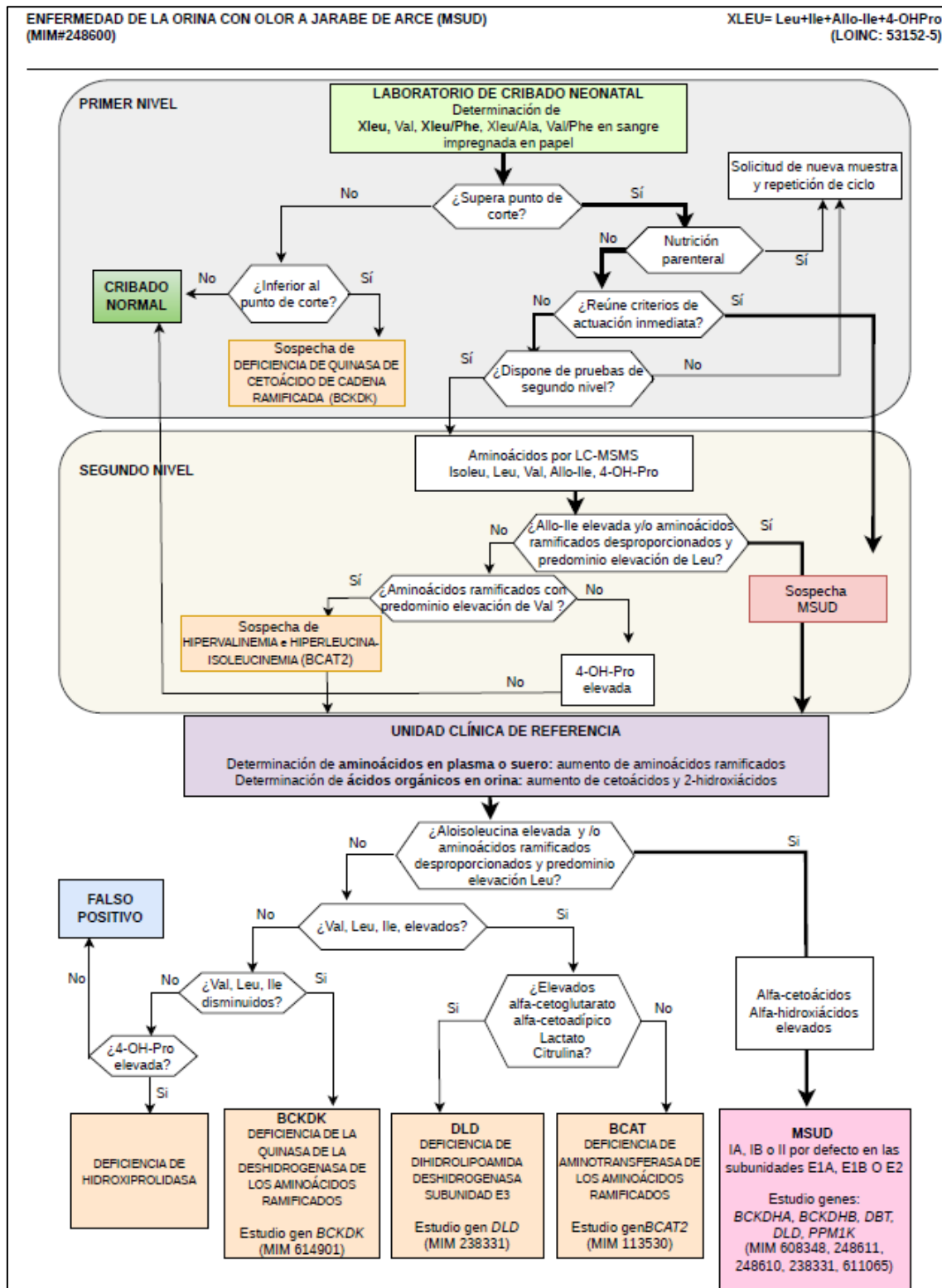


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM



Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 1 CA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 4 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).



LISINURIA CON INTOLERANCIA A LAS PROTEÍNAS

Nombre de la enfermedad: Lisinuria con intolerancia a proteínas / Aminoaciduria hiperdibásica tipo 2

Abreviatura (siglas): LPI

Codificación: ORPHA: 470, OMIM: 222700, CIE-10 E72.0, CIE-11 5C60.Y

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen):
Defectos en el transporte de aminoácidos, CIE-10 Defectos en el transporte de aminoácidos.

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: Elevación de Citrulina (Cit).
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos por alteración del transportador de aminoácidos SLC7A7 que actúa en células epiteliales a nivel renal e intestinal. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 por cada 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, con alteración del ciclo de la urea en la que se describe aparición de episodios de hiperamoniemia asociados a afectación hematológica (síndrome de activación macrofágica), hepática, renal, digestiva, pulmonar y/o ósea (osteoporosis). El diagnóstico se basa en la determinación de aminoácidos en plasma y orina y de ácidos orgánicos en orina. En el proceso de cribado de la citrulinemia tipo I, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse LPI. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *SLC7A7* (14q11.2). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *ASS1/ASL/SLC25A13/PC/DLD/SLC7A7*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda medidas dietéticas con restricción proteica, suplementación con aminoácidos esenciales como citrulina y tratamiento farmacológico como eliminadores de nitrógeno en caso de hiperamoniemia y fármacos contra la osteoporosis.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

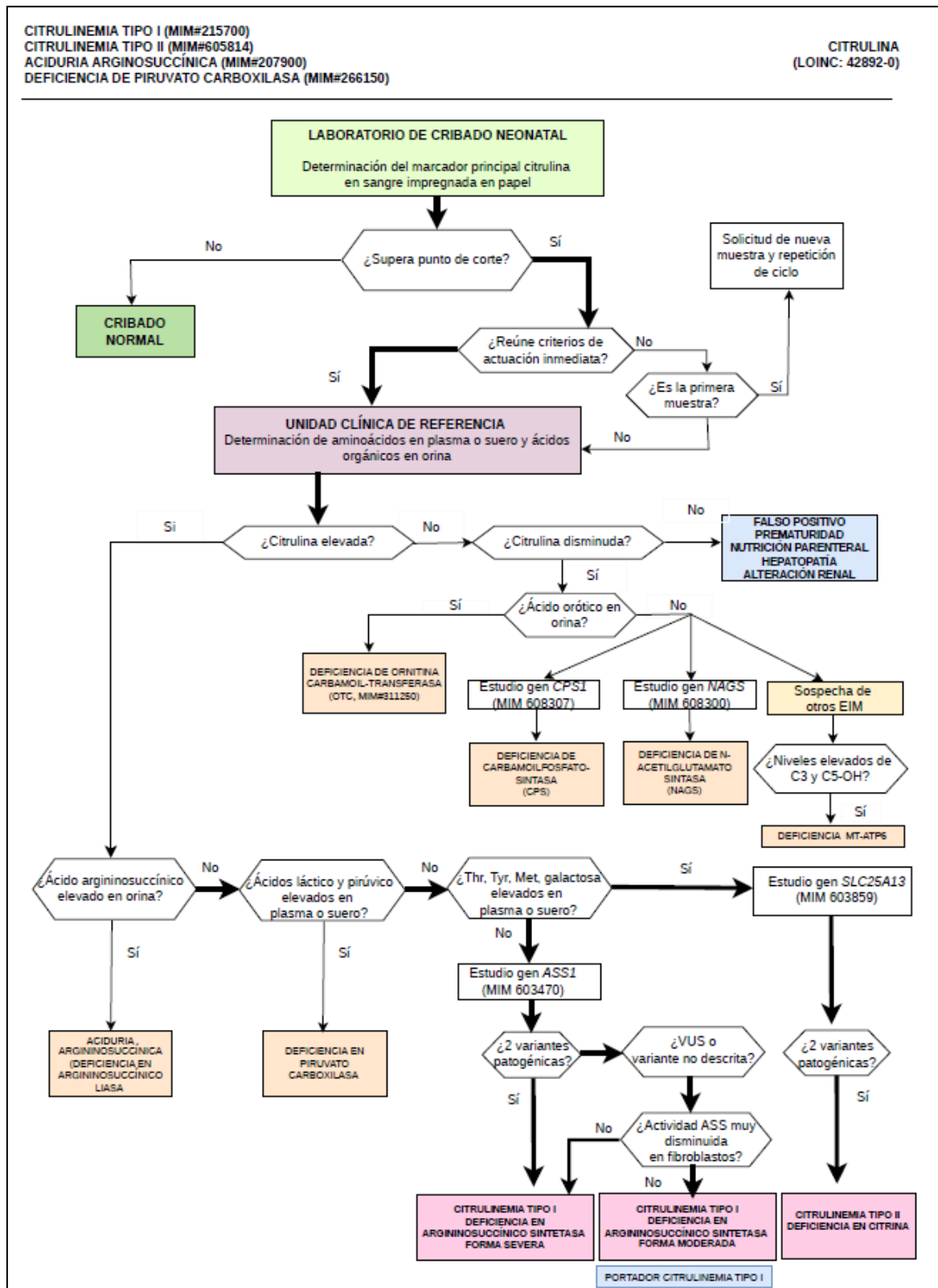


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 1 CA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 4 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

SÍNDROME DE DEPLECIÓN DEL ADN MITOCONDRIAL 5, FORMA ENCEFALOMIOPATÍA CON ACIDURIA METILMALÓNICA

Nombre de la enfermedad: Síndrome de depleción del ADN mitocondrial 5 / MTDP5 / Síndrome de depleción del ADN mitocondrial, forma encefalomiopatía con aciduria metilmalónica / Síndrome de depleción del ADNmt, forma encefalomiopatía con aciduria metilmalónica / Síndrome de encefalomiopatía mitocondrial-aminoacidopatía / Síndrome de Booth-Haworth-Dilling

Abreviatura (siglas): ADNmt5 / MTDP5

Codificación: ORPHA: 1933, OMIM: 612073, CIE 10 G71.3, CIE 11 5C53.20

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Trastorno de la fosforilación oxidativa mitocondrial por anomalías del ADN nuclear / Defectos en el ciclo de Krebs (en ORPHA: Trastornos del ciclo de los ácidos tricarboxílicos).

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: Elevación de acilcarnitina de cadena corta succinilcarnitina (C4DC).
- Enfermedad metabólica de herencia mitocondrial, en concreto es un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos por depleción de ADN mitocondrial. Es una enfermedad rara que presenta una prevalencia menor de 1 cada por cada 1.000.000 personas. Enfermedad que se manifiesta en periodo neonatal o primer año de vida con afectación neurológica grave como retraso del neurodesarrollo, sordera neurosensorial y/ trastornos del movimiento asociado a fallo de medro y afectación ocular, renal tubular o cardiaca en algunos casos. El diagnóstico se basa en la determinación de aminoácidos en plasma y orina, de acilcarnitinas en sangre seca o plasma y de ácidos orgánicos en orina. En el proceso de cribado de la aciduria metilmalónica o de la aciduria 3-hidroxi-3 metilglutárica en los laboratorios que no utilicen un método con derivatización ya que no se puede diferenciar la C5OH de la C4DC, durante la fase de confirmación diagnóstica de dichas enfermedades puede identificarse ADNmt5. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *SUCLA2* (13q14.2). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *SUCLG1/SUCLA2*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 1 CA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 3 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

SÍNDROME DE DEPLECIÓN DEL ADN MITOCONDRIAL 9, FORMA ENCEFALOMIOPATÍA CON ACIDURIA METILMALÓNICA

Nombre de la enfermedad: Síndrome de depleción del ADN mitocondrial 9 / Acidosis láctica letal del lactante con aciduria metilmalónica / MTDP5

Abreviatura (siglas): ADNmt9 / MTDP5

Codificación: ORPHA: 17, OMIM: 245400, CIE 10 E71.1, CIE 11 5C53.20

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Trastorno de la fosforilación oxidativa mitocondrial por anomalías del ADN nuclear / Defectos en el ciclo de Krebs (en ORPHA: Trastornos del ciclo de los ácidos tricarboxílicos).

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: Elevación de succinilcarnitina (C4DC).
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos por depleción de ADN mitocondrial. Es una enfermedad rara que presenta una prevalencia menor de 1 cada por cada 1.000.000 personas. Enfermedad que se manifiesta en periodo neonatal o primer año de vida con encefalomiopatía grave asociada a acidosis láctica, siendo potencialmente mortal. El diagnóstico se basa en la determinación de en plasma y orina, de acilcarnitinas en sangre seca o plasma y de ácidos orgánicos en orina. En el proceso de cribado de la aciduria metilmalónica o de la aciduria 3-hidroxi-3 metilglutárica en los laboratorios que no utilicen un método con derivatización ya que no se puede diferenciar la C5OH de la C4DC, durante la fase de confirmación diagnóstica de dichas enfermedades puede identificarse ADNmt9. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *SUCLG1* (2p11.2). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *SUCLG1/SUCLA2*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 1 CA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 3 CCAA

informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

ACIDURIA FORMIMINOGLUTÁMICA

Nombre de la enfermedad: Aciduria formiminoglutámica / Deficiencia de FTCD / Deficiencia de formiminotransferasa ciclodeaminasa / Deficiencia de glutamato formiminotransferasa

Abreviatura (siglas): FTCDD

Codificación: ORPHA: 51208, OMIM: 229100, CIE 10 E70.8, CIE 11 3A02.Y

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS: Defectos del transporte y metabolismo del folato, CIE 10 Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos aromáticos.

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de butirilcarnitina (C4) y ácido formiminoglutámico (FIGLU).
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos debido a una deficiencia de la enzima glutamato formiminotransferasa implicada en el metabolismo y transporte del folato. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada menor de 1 caso entre 1.000.000 personas, siendo el segundo trastorno del metabolismo del folato más frecuente. Enfermedad bien conocida, con manifestaciones clínicas variables, desde una forma de presentación grave en la infancia con anemia megaloblástica, retraso del neurodesarrollo y/o discapacidad intelectual hasta formas menores con retraso del neurodesarrollo leve sin anemia. El diagnóstico se basa en la determinación de determinadas acilcarnitinas en sangre seca o plasma y de ácidos orgánicos en orina. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *FTCD* (21q22.3).
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: 4 CCAA han notificado a través del SICN el diagnóstico de 4 casos de esta enfermedad (3 en 2019 y 1 en 2021) detectados a través de programas de cribado autonómicos. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: 2 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar

explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

ENCEFALOPATÍA ETILMALÓNICA

Nombre de la enfermedad: Aciduria etilmalónica por deficiencia de sulfuro dioxigenasa mitocondrial/ Encefalopatía etilmalónica

Abreviatura (siglas): EE

Codificación: ORPHA: 51188, OMIM: 602473, CIE-10 E88.8, CIE-11 5C50.E1

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en el metabolismo de los aminoácidos azufrados, CIE-10 Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos.

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: Elevación de butirilcarnitina y isovalerilcarnitina (C4 y C5).
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos por deficiencia de la enzima sulfuro dioxigenasa mitocondrial. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 por cada 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas que suelen aparecer en periodo neonatal o primer año de vida incluye afectación neurológica con encefalopatía progresiva, retraso del neurodesarrollo, hipotonía, crisis epilépticas y/o trastornos del movimiento, afectación intestinal con diarrea hemorrágica y fallo de medro y lesiones vasculares purpúricas. El diagnóstico se basa en la determinación de acilcarnitinas en sangre seca o plasma y en orina, así como de ácidos orgánicos en orina. En el proceso de cribado de la aciduria isovalérica y/o MADD, durante la fase de confirmación diagnóstica de dichas enfermedades puede identificarse EE. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *ETHE1* (19q13.31). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *ETFA/ETFB/ETFDH/ETHE1/FLAD1/SLC25A32/SLC52A1/SLC52A2/SLC52A3*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda suplementación con carnitina oral, riboflavina y/o Q10, así como tratamiento farmacológico con N-acetilcisteína asociado a metronidazol.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

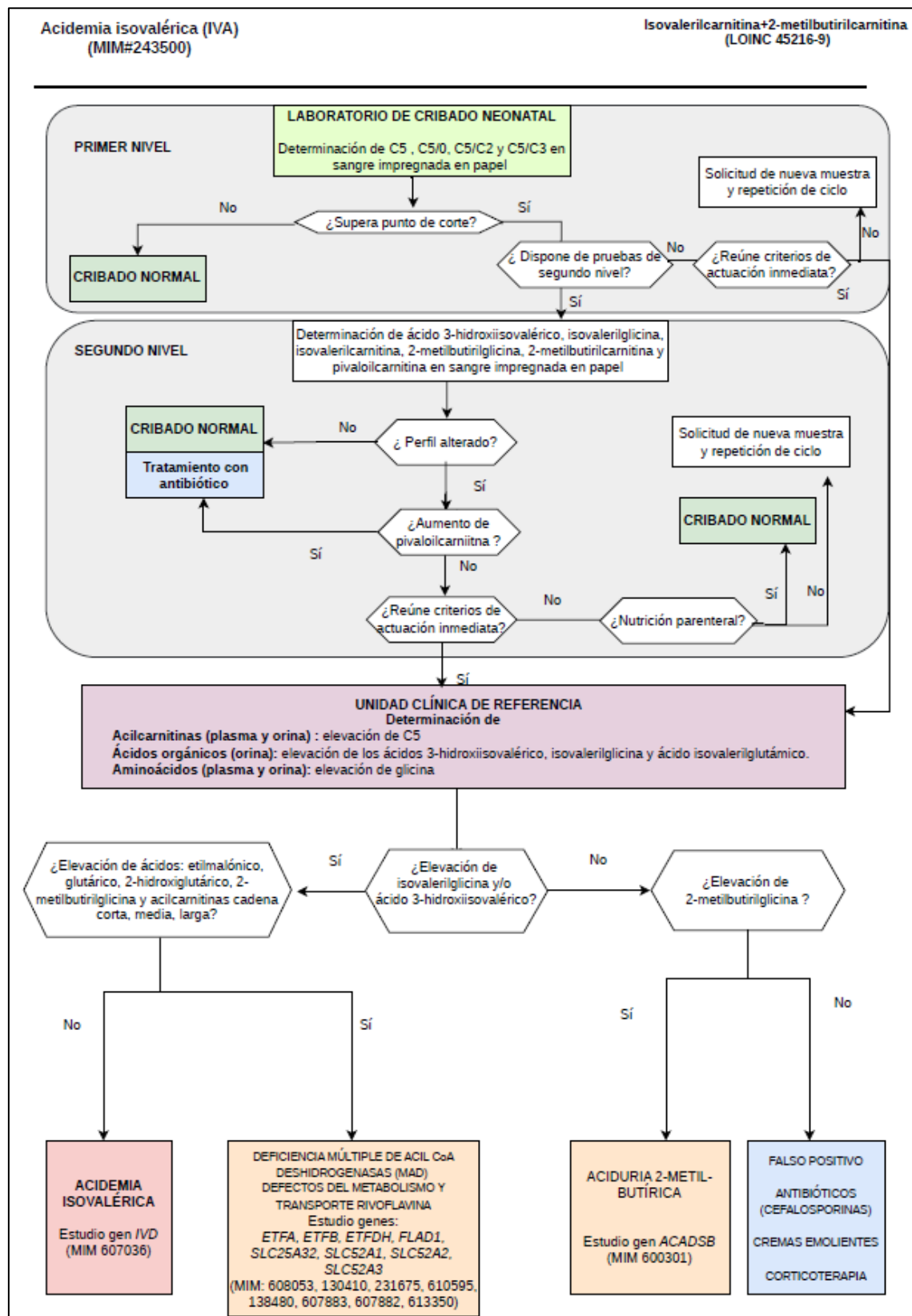


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 2 CCAA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 6 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).



ACIDURIA 3-HIDROXI-ISOBUTÍRICA

Nombre de la enfermedad: Aciduria 3-hidroxi-isobutírica / Deficiencia de 3-hidroxi-isobutírica / Deficiencia de HIBCH / Deficiencia de 3-hidroxi-isobutiril-CoA-hidrolasa / Neurodegeneración por deficiencia en 3-hidroxisobutiril-CoA-hidrolasa / Aciduria metacrílica / Defecto metabólico de la valina

Abreviatura (siglas): HIBCHD

Codificación: ORPHA: 88639, OMIM: 250620, CIE-10 E71.1, CIE-11 5C50.E0

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Aciduria Orgánica, CIE-10 Otros trastornos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada.

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: Elevación de 3-hidroxi-butilcarnitina (C4-OH).
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos por deficiencia de la enzima 3-hidroxi-isobutiril-CoA-hidrolasa, implicada en el metabolismo del aminoácido valina. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 por cada 1.000.000 personas, se han descrito menos de 10 casos en la literatura. Enfermedad cuyas manifestaciones clínicas que suelen aparecer en periodo neonatal o primer año de vida incluye afectación neurodegenerativa grave progresiva. El diagnóstico se basa en la determinación de acilcarnitinas en sangre seca o plasma y en orina y de ácidos orgánicos en orina. En el proceso de cribado de la beta-cetotilasa que podría cursar con aumento de C4-OH, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse HIBCHD. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *HIBCH* (2q32.2). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *HIBCH/HADH*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda medidas dietéticas como restricción proteica (valina) y suplementación con vitaminas B1, B2, B6, C, E, arginina, en algunos casos.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

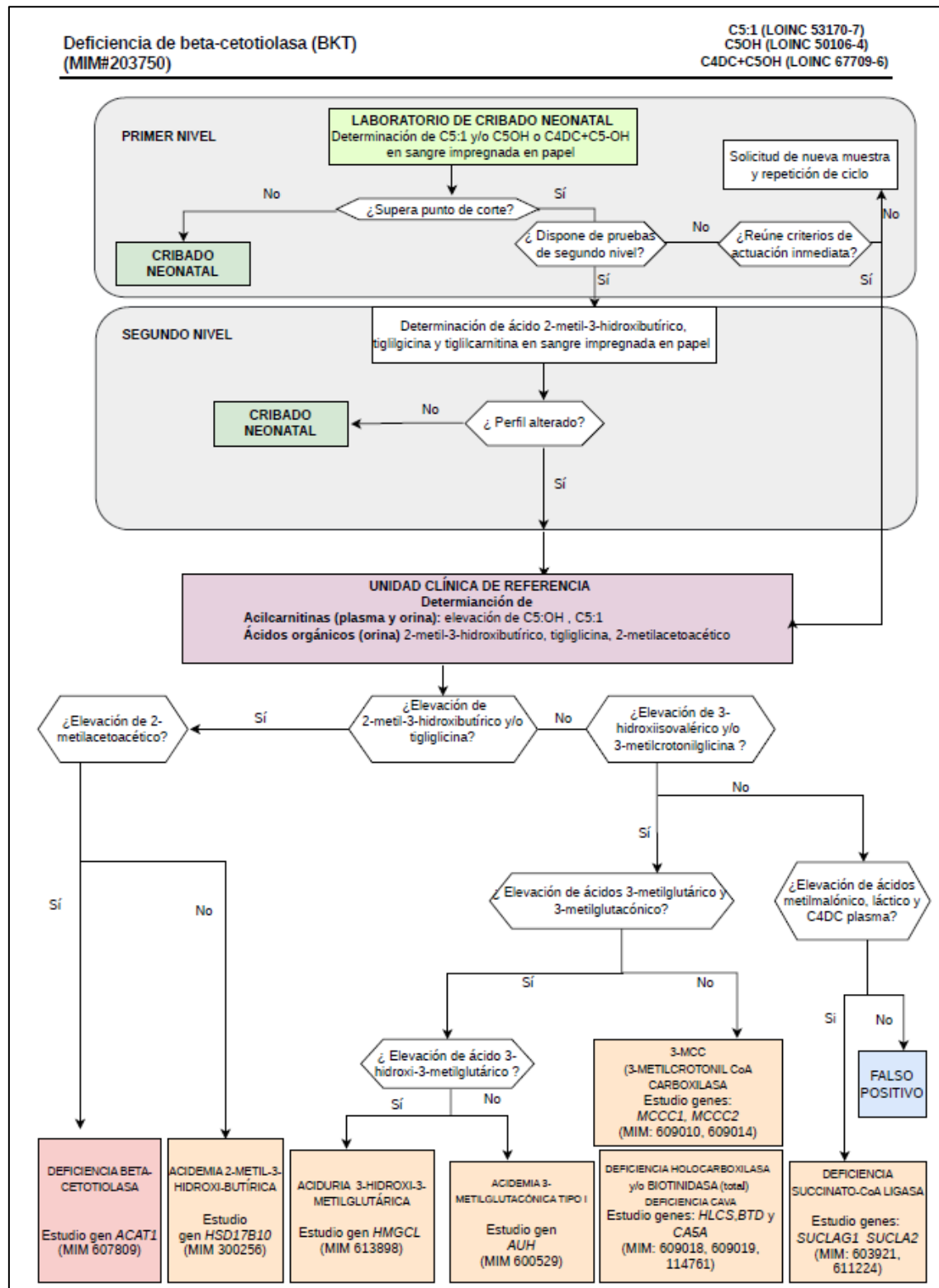


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 2 CCAA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 3 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

Bibliografía específica:

- Çakar, N. E., & Görükmez, O. (2021). 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase (HIBCH) deficiency cases diagnosed by only HIBCH gene analysis and novel pathogenic mutation. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 24(3), 372-378.
- Yang, H. Y., Wu, L. W., Deng, X. L., Yin, F., & Yang, L. F. (2018). Diagnosis and treatment of 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase deficiency: a case report and literature review. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 20(8), 647-651.

DEFICIENCIA DE 3-HIDROXI-ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA CORTA

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta / Deficiencia de SCHAD / Deficiencia de HADH / Hiperinsulinismo por deficiencia de HADH / Hiperinsulinismo por deficiencia de SCHAD / Hiperinsulinismo por deficiencia de glutamodeshidrogenasa / Hipoglucemia hiperinsulinémica por deficiencia de 3-hidroxilacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta

Abreviatura (siglas): SCHADD

Codificación: ORPHA: 71212, OMIM: 231530, CIE-10 E71.3, CIE-11 5C52.01

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en la beta-oxidación de ácidos grasos y cetogénesis, CIE-10 Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos.

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: Elevación de 3-hidroxi-butilcarnitina (C4-OH).
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos por deficiencia de la enzima 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta. Es una enfermedad rara, con una prevalencia menor de 1 por cada 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas que suelen aparecer en periodo neonatal o primer año de vida incluye episodios de hipoglucemias hiperinsulinémica asociado crisis epilépticas, con riesgo de muerte súbita o insuficiencia hepática fulminante. El diagnóstico se basa en la determinación de acilcarnitinas en sangre seca o plasma y orina y de ácidos orgánicos en orina. En el proceso de cribado de la beta-cetotiolasa que podría cursar con aumento de C4-OH, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse SCHADD. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *HADH* (4q25). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *HIBCH/HADH*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo. Se recomienda medidas dietéticas como evitar el ayuno, dieta rica en carbohidratos, suplementación con carnitina oral y tratamiento con diazóxido en determinados casos. Además, la vigilancia de aparición de hipoglucemias es esencial para un diagnóstico y manejo precoz terapéutico, que evite o reduzca daños posteriores a nivel neurológico.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información,

educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

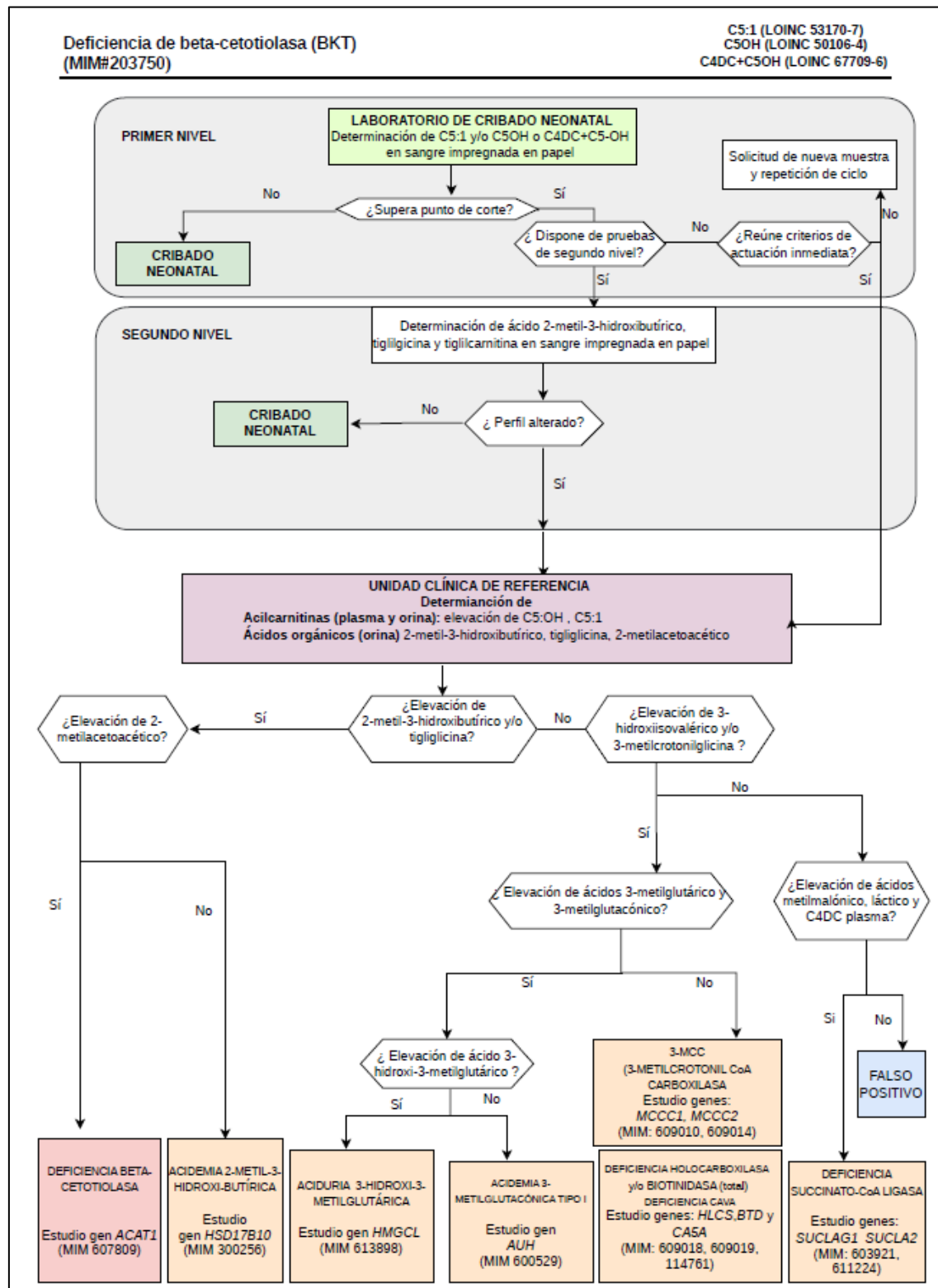


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM



Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 1 CA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 4 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

DEFICIENCIA DE COENZIMA A SINTASA

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de coenzima A sintasa incluye

- Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro 6 (por mutación en gen *COASY*)
- Hipoplasia pontocerebelosa tipo 12 (por mutación en gen *COASY*)

Abreviatura (siglas): ACOSD

Codificación:

- Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro 6 (por mutación en gen *COASY*): ORPHA: 397725, OMIM:615643, CIE-10 G23.0
- Hipoplasia pontocerebelosa tipo 12 (por mutación en gen *COASY*): ORPHA:611256, OMIM: 618266, CIE-10: Q04.3, CIE-11: LD20.01 OMIM: 619593 Catarata polar posterior de inicio precoz Gen *PANK4*

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen):
Defectos del metabolismo de pantotenato y CoA.

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de carnitina libre (C0) y disminución de acilcarnitinas de cadena larga (también puede presentar un perfil similar a la MADD).
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es una deficiencia de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos debido a una disminución en la bioíntesis de coenzima A. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada menor de un caso por cada 1.000.000 personas. La enfermedad de neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro 6 es una enfermedad cuyas manifestaciones clínicas en la infancia incluye paraparesia distónica-espástica, disartria, parkinsonismo, deterioro cognitivo progresivo, tics motores complejos y/o trastorno obsesivo-compulsivo. La hipoplasia pontocerebelosa tipo 12 se caracteriza por la aparición de síntomas desde periodo prenatal con microcefalia, hipoplasia del cerebelo, tronco encefálico y médula espinal asociado a dismorfias craneofaciales. El diagnóstico se basa en la determinación de determinadas acilcarnitinas en sangre seca o plasma y/o ácidos orgánicos en orina. En el proceso de cribado de la CPT I o de la MADD, durante la fase de confirmación diagnóstica de dichas enfermedades puede identificarse ACOSD. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *COASY* (17q21.2). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *COASY/PPCS/PPCDC/PANK1/ PANK2/ PANK3/ PANK4/CPT1A/ETFA/ETFB/ETFDH/FLAD1/SLC25A32/SLC52A1/SLC52A2/SLC52A3*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo neurocognitivo.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños

irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 1 CA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 3 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

DEFICIENCIA DE 2,4 DIENOIL-COA REDUCTASA

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de 2,4-dienoil-CoA reductasa / Encefalopatía progresiva con leucodistrofia por deficiencia de DECR / Deficiencia de DECR con hiperlisinemia.

Abreviatura (siglas): DECRD

Codificación: ORPHA: 431361, OMIM: 616034, CIE-10 G31.8

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos del metabolismo de niacina y NAD.

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de decadienoilcarnitina (C10:2 acilcarnitina). Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es una deficiencia de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos debida a una deficiencia de la enzima 2,4-dienoil-CoA reductasa, implicada en la producción de NADPH (dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato que actúa como cofactor de varias enzimas mitocondriales). Es una enfermedad rara que presenta una prevalencia menor a 1 caso por cada 1.000.000 personas, descritos menos de 10 casos en la literatura. Enfermedad que suele aparecer en primera infancia, caracterizada por una encefalopatía progresiva con leucodistrofia y afectación metabólica con acidosis metabólica asociado a hiperlisinemia en plasma. El diagnóstico se basa en la determinación de aminoácidos en plasma y orina, acilcarnitinas en sangre seca o plasma y de ácidos orgánicos en orina. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *NADK2* (5p13.2) y *DECR1* (8q21.3).
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo. Se recomienda medidas dietéticas como evitar ayuno y restricción proteica a través de fórmulas bajas en el aminoácido lisina y suplementación con carnitina oral, en los casos descritos.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 1 CA como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otras 2 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin

estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

OTRAS ENFERMEDADES PEROXISOMALES NO ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL CROMOSOMA X (X-ALD)

Nombre de las enfermedades:

- Trastornos de la biogénesis del peroxisoma / Espectro de trastornos de la biogénesis del peroxisoma / Trastorno de la biogénesis del peroxisoma-trastorno del espectro Zellweger / Trastorno de la biogénesis peroxisomal.
- Deficiencia de acil-CoA oxidasa peroxisomal / Pseudoadrenoleucodistrofia / Pseudo-NALD / Pseudoadrenoleucodistrofia neonatal.
- Deficiencia de proteína D-bifuncional peroxisomal / Deficiencia DBP tipo I / Deficiencia de enzima bifuncional.

Abreviatura (siglas): PEX

Codificación:

- Trastornos de la biogénesis del peroxisoma: ORPHA: 79189, OMIM: 214100/614866/ 614882/ 214110/ 614862/ 614870/ 614920/ 614859/ 614883/ 614887/ 614876/ 614886/ 614872, CIE 11 5C57.0
- Deficiencia de acil-CoA oxidasa peroxisomal: ORPHA: 2971, OMIM: 264470, CIE-10: E71.3, CIE-11: 5C57.1
- Deficiencia de proteína D-bifuncional peroxisoma: ORPHA: 300, OMIM: 261515, CIE-10: E71.3, CIE-11: 5C57.1

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen):

- Trastornos de la biogénesis del peroxisoma: Defectos en la biogénesis peroxisomal, CIE 10 Trastornos de los peroxisomas.
- Deficiencia de acil-CoA oxidasa peroxisomal: Defectos en la alfa beta y omega oxidación peroxisomal.
- Deficiencia de proteína D-bifuncional peroxisomal: Defectos en la alfa beta y omega oxidación peroxisomal.

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: elevación de hexacosanoil-lisofosfatidilcolina (C26:0-LPC).
- Es un grupo de enfermedades peroxisomales de herencia autosómica, en las que está afectada la función de los peroxisomas que conlleva acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga que altera el desarrollo neuronal (enfermedades neurodegenerativas). Son enfermedades raras, con una prevalencia estimada menor de 1 caso entre 100.000 personas. Los trastornos de la biogénesis del peroxisoma son enfermedades bien conocidas, cuyas manifestaciones clínicas se suelen presentar en periodo neonatal o primera infancia, incluyendo afectación neurológica con retraso en neurodesarrollo o crisis epilépticas, pérdida auditiva neurosensorial y/o alteración retiniana fundamentalmente, siendo variable según el subtipo síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal o la enfermedad de Refsum infantil. La deficiencia de acil-CoA oxidasa peroxisomal de inicio en periodo neonatal se caracteriza por hipotonía y crisis epilépticas con regresión neurológica posteriormente. La deficiencia de proteína D-bifuncional peroxisomal presenta síntomas neurológicos graves como los descritos previamente. En el proceso de cribado de la X-ALD, durante la fase de

confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse PEX. El diagnóstico se basa en la determinación de ácidos grasos de cadena muy larga en plasma (VLCFA) y/o LPC-24 y LPC-26 en sangre seca o plasma, siendo la confirmación diagnóstica mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *PEX1*, *PEX2*, *PEX*, *PEX5*, *PEX6*/*PEX10*/*PEX11B*/*PEX12*/*PEX13*/*PEX14*/*PEX16*/*PEX19* o *PEX26* en los trastornos de la biogénesis del peroxisoma; en la deficiencia de acil-CoA oxidasa peroxisomal se identifica alteración en gen *ACOX1* (17q25.1) y en la deficiencia de proteína D-bifuncional peroxisomal se identifica alteración del gen *HSD17B4* (5q23.1). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *ABCD1*/*PEX1*/*PEX2*/*PEX3*/*PEX5*/*PEX6*/*PEX10*/*PEX11B*/*PEX12*/*PEX13*/*PEX14*/*PEX16*/*PEX19*/*PEX26*/*ACOX1*/*HSD17B4*.

- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un mejor desarrollo.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

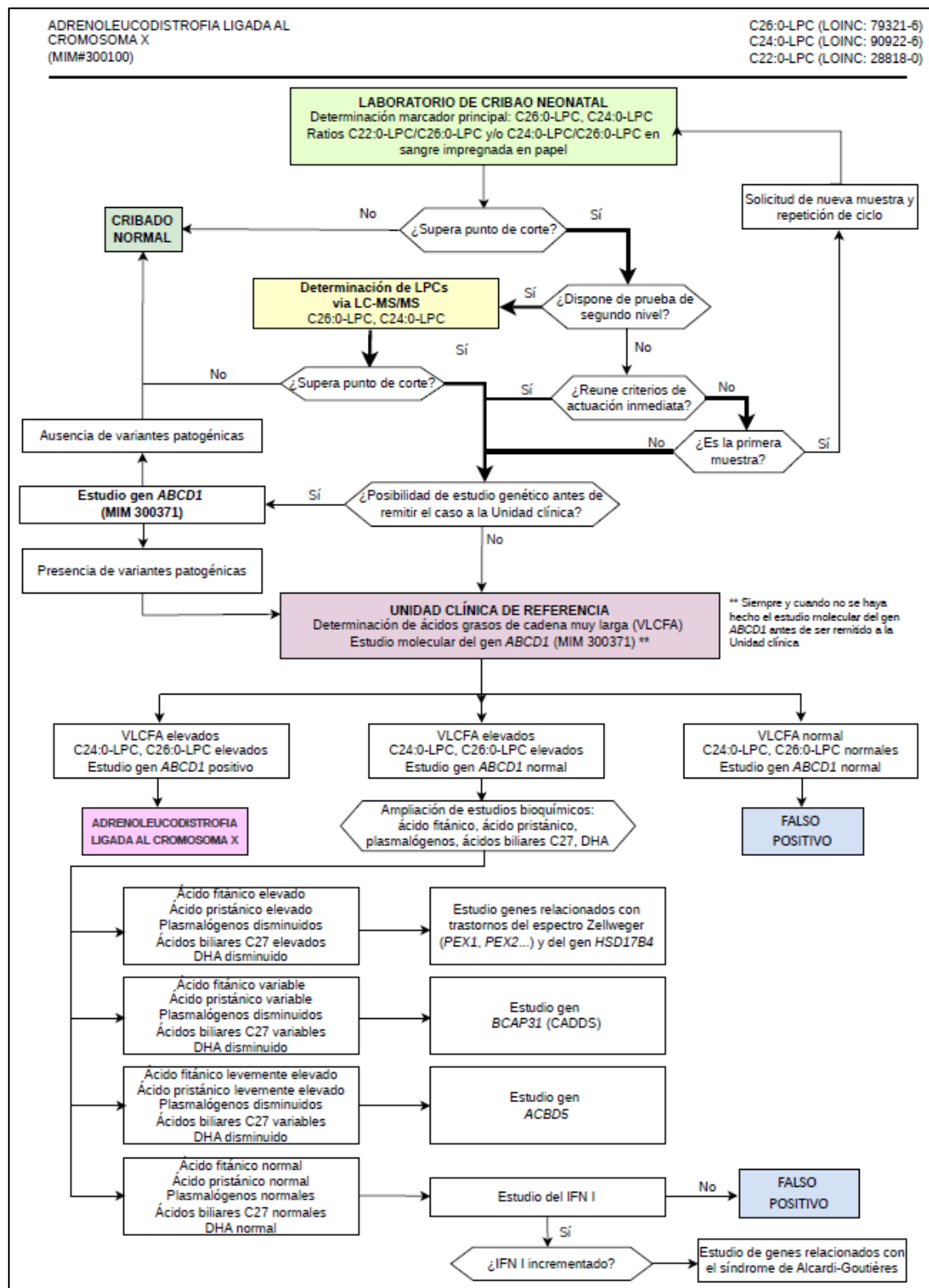


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM



Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA:

1 CA informa que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).



OTRAS INMUNODEFICIENCIAS, NO INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE (IDCG)

Nombre de las enfermedades: Otras inmunodeficiencias NO IDCG como síndrome DiGeorge, ataxia telangiectasia, linfopenias T secundarias a malformaciones congénitas o linfopenias T idiopáticas, quilotórax congénito, entre otros (ver anexo 3).

Abreviatura (siglas): ID

Codificación: Cada enfermedad tiene su propia codificación.

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Sección de enfermedades inmunológicas hereditarias.

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: alteración en la cuantificación de círculos de escisión del receptor de células T o TREC.
- Es un grupo de enfermedades inmunológicas de herencia autosómica recesiva mayoritariamente, en las que está afectada la función inmune con un grado de alteración variable según la enfermedad. Son enfermedades raras, con una prevalencia estimada menor de 1 caso entre 100.000 personas. Son un grupo de trastornos bien conocidos, cuyas manifestaciones clínicas se suelen presentar en periodo neonatal o primera infancia, cuyos síntomas son variables según el tipo de enfermedad. Por ejemplo, en el síndrome de Di George se presentan síntomas variables de inmunodeficiencia celular asociado a defectos cardíacos, retraso madurativo, alteraciones endocrinas como hipoparatiroidismo y/o rasgos dismórficos faciales o en quilotórax congénito existe alteración inmunológica asociada a afectación respiratoria por derrame pleural y malnutrición, entre otros. En el proceso de cribado de las IDCG, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse otras ID, siendo la confirmación diagnóstica mediante el estudio de poblaciones de linfocitos T y B y el estudio genético con identificación de variantes del gen alterado en cada enfermedad (ver anexo 3).

Diagnóstico de confirmación: en cada enfermedad existe alteración en un determinado gen (ver anexo 3); en panel de genes utilizado en centros de cribado neonatal en anexo 3.

- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un mejor desarrollo.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: Las CCAA han notificado a través del SICN el diagnóstico de 15 casos de esta enfermedad (2 casos en 2019, 7 casos en 2021, 5 en 2022, y 1 caso en 2023) detectados a través de programas de cribado autonómicos. La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

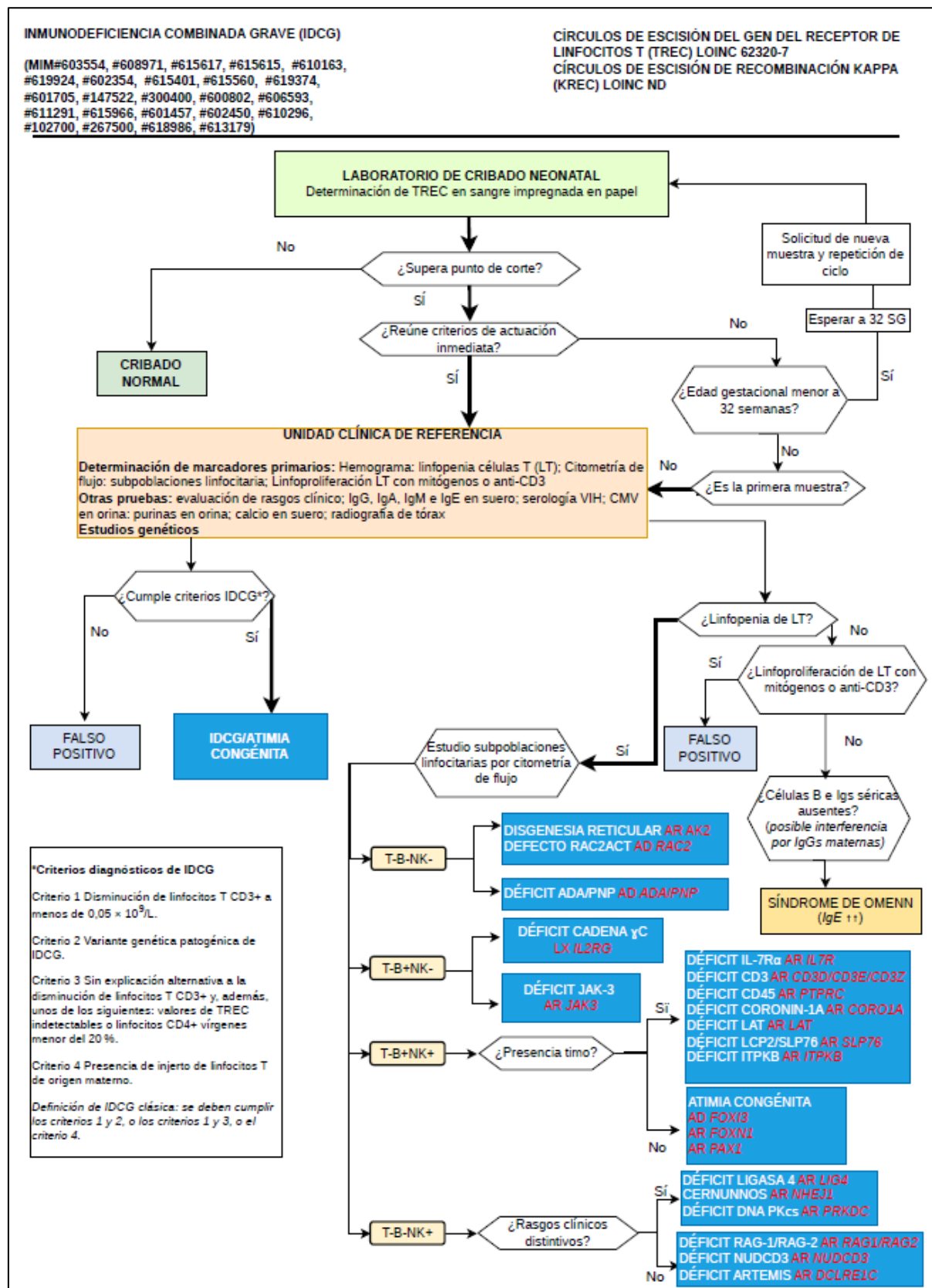


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA:
2 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria. Otra CA informa de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

DEFICIENCIA DE BETA-CETOTIOLASA

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de beta-cetotiolasa / Deficiencia de 3-cetotiolasa / Deficiencia de acetoacetyl-coenzima A tiolasa mitocondrial / Deficiencia de alfa-metil-acetoacetyl-CoA tiolasa / Aciduria alfa metil-acetoacética / Deficiencia de 3-oxatiolano / Deficiencia T2

Abreviatura (siglas): KTD (también BKT)

Codificación: ORPHA: 134, OMIM: 203750, CIE-10 E71.1, CIE-11 5C50.DY

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: concentraciones elevadas de 3-hidroxi isovalerilcarnitina (C5OH) y tiglilcarnitina (C5:1).
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos debido a una deficiencia de la enzima acetoacetyl-CoA tiolasa mitocondrial (T2) implicada en el metabolismo del aminoácido isoleucina y de las cetonas. Es una enfermedad rara, con una prevalencia al nacimiento estimada de 1 caso por cada 900.000 nacimientos a nivel mundial. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas suelen presentarse en primera infancia con aparición de descompensaciones metabólicas con cetoacidosis desencadenadas por ayuno o por enfermedades intercurrentes que si no se tratan precozmente pueden conllevar a graves secuelas neurológicas potencialmente mortales. El diagnóstico se basa en la determinación de determinadas acilcarnitinas en sangre seca o plasma y en orina, así como ácidos orgánicos en orina. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *ACAT1* (11q22.3): Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *MCCC1/MCCC2/HMGCL/AUH/HSD17B10/HLCS/ACAT1/CA5A*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo cognitivo. Se recomienda evitar el ayuno y medidas dietéticas como restricción proteica y suplementación con carnitina oral, en algunos casos. La vigilancia clínica para detectar de forma temprana descompensaciones metabólicas, es esencial para instaurar un tratamiento precoz, que evite o reduzca el daño neurológico posterior.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

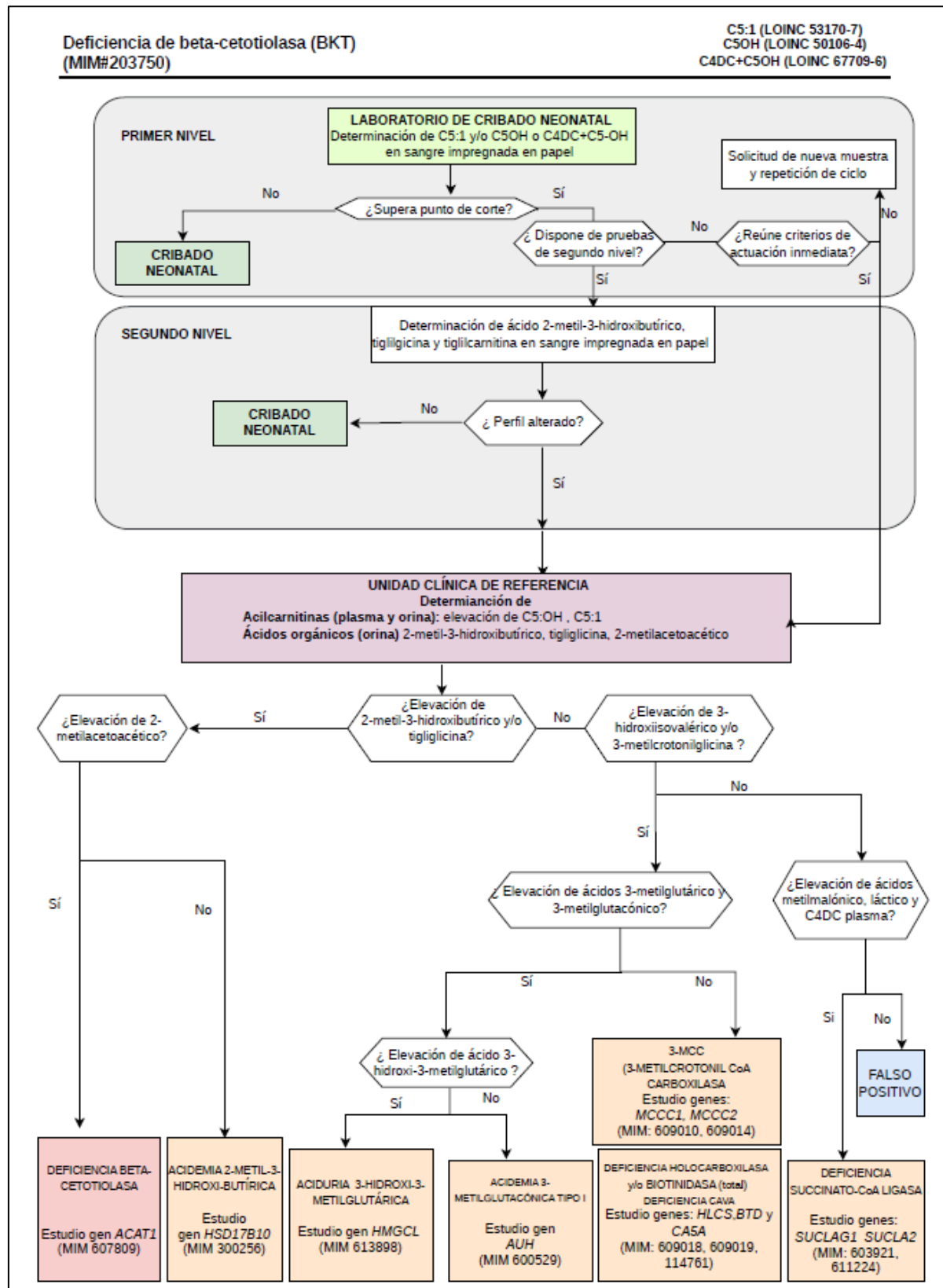


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 18 CCAA. (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: Enfermedad potencialmente objeto de cribado.

Valoración como enfermedad potencialmente objeto de cribado en el actual Plan de Trabajo RedETS 2025 (evaluada previamente en 2015).

Bibliografía específica:

- Cantero-Muñoz, P., Paz-Valiñas, L., Atienza-Merino, G. (2015). Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte IV: Aciduria 3-hidroxí-3-metilglutárica (HMG); Deficiencia de beta-cetotiolasa (BKT). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

GALACTOSEMIA POR DEFICIENCIA DE GALACTOSA-1-FOSFATO URIDILTRANSFERASA

Nombre de la enfermedad: Galactosemia clásica / Deficiencia de GALT / Deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa / Galactosemia tipo 1.

Abreviatura (siglas): GALTD

Codificación: ORPHA: 79239, OMIM: 230400, CIE-10 E74.2, CIE-11 5C51.40

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en el metabolismo de la galactosa, CIE-10 Trastornos del metabolismo de la galactosa.

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: concentraciones elevadas de galactosa total o galactosa-1-P o deficiencia de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa.
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es un trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono debido a una deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa implicada en el metabolismo de la galactosa. Es una enfermedad rara, con una prevalencia al nacimiento estimada de 1 caso entre 40.000-60.000 nacimientos. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas son variables desde formas leves a formas más graves. En la forma de presentación más grave que suelen aparecer en periodo neonatal se produce daño hepático con ictericia y vómitos asociado a afectación neurológica como letargia, así como riesgo de sepsis por E.coli, potencialmente mortal. El diagnóstico se basa en la detección de concentraciones elevadas de galactosa en plasma si no se ha iniciado la dieta, de galactosa-1P en eritrocitos y galactitol en plasma y orina y disminución de la actividad del enzima GALT en sangre. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *GALT* (9p13). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *GALT/GALE/GALM/GALK1*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo cognitivo. Es esencial la restricción de galactosa en la dieta.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

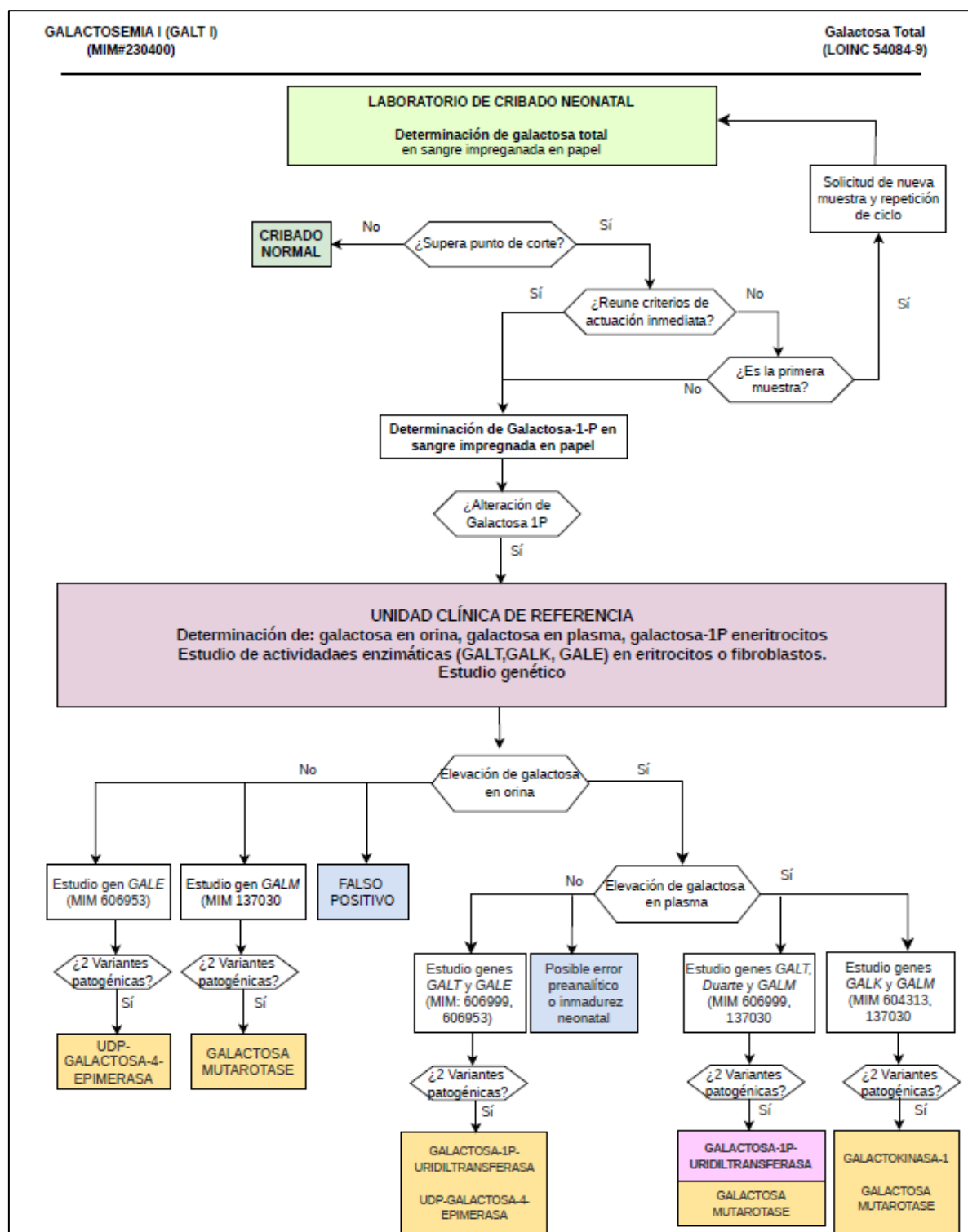


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 3 CCAA. (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: Enfermedad potencialmente objeto de cribado.

Valoración como enfermedad potencialmente objeto de cribado en el actual Plan de Trabajo RedETS 2025 (evaluada previamente en 2013).

Bibliografía específica:

- Varela-Lema, L., Paz-Valiñas, L., Atienza-Merino, G. (2013). Cribado neonatal de la galactosemia clásica. Revisión sistemática. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- García-Pérez, L., Valcárcel-Nazco, C., Castilla-Rodríguez, I., Vallejo-Torres, L., Briones-Godino, P, Ruíz-Pons, M., et al. (2013). Coste-efectividad del cribado neonatal de la galactosemia clásica. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS).

CITRULINEMIA TIPO I

Nombre de la enfermedad: Citrulinemia tipo I / Citrulinemia clásica / CTLN1 / Deficiencia de argininosuccinato sintasa / Deficiencia de argininosuccinato sintetasa / Deficiencia de ácido argininosuccínico sintasa / Deficiencia de ácido argininosuccínico sintetasa / Deficiencia de ASS

Abreviatura (siglas): CIT-I

Codificación: ORPHA: 247525, OMIM: 215700, CIE-10 E72.2, CIE-11 5C50.A3

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en el ciclo de la urea e hiperamoniemias hereditarias, CIE-10 Trastornos del metabolismo del ciclo de la urea.

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: Elevación de las concentraciones de citrulina (Cit).
- Enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva, en concreto, es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos debido a una deficiencia de la enzima argininosuccinato sintetasa, implicada en el ciclo de la urea. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1-9 casos por cada 100.000 personas. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas varían según la forma de presentación, siendo característico el riesgo de aparición de episodios de hiperamoniemia: forma clásica o aguda de inicio en periodo neonatal que cursa con episodios de hiperamoniemia que conducen a hipotonía, letargo, crisis epilépticas y/o coma siendo potencialmente mortal asociado a insuficiencia hepática y otra forma no clásica o tardía menos grave que puede aparecer a cualquier edad de inicio tardío con síntomas por hiperamoniemia desencadenados por ayuno o enfermedades intercurrentes. El diagnóstico se basa en la determinación de aminoácidos en plasma y orina, de o ácidos orgánicos, galactosa y ácido orótico en orina para realizar diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan aumento de citrulina. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen ASS1 (9q34.11). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: ASS1/ASL/SLC25A13/PC/ DLD/SLC7A7.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo cognitivo. Se recomienda medidas dietéticas como restricción proteica y suplementación con arginina, siendo el trasplante hepático la terapia curativa de la enfermedad.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información,

educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

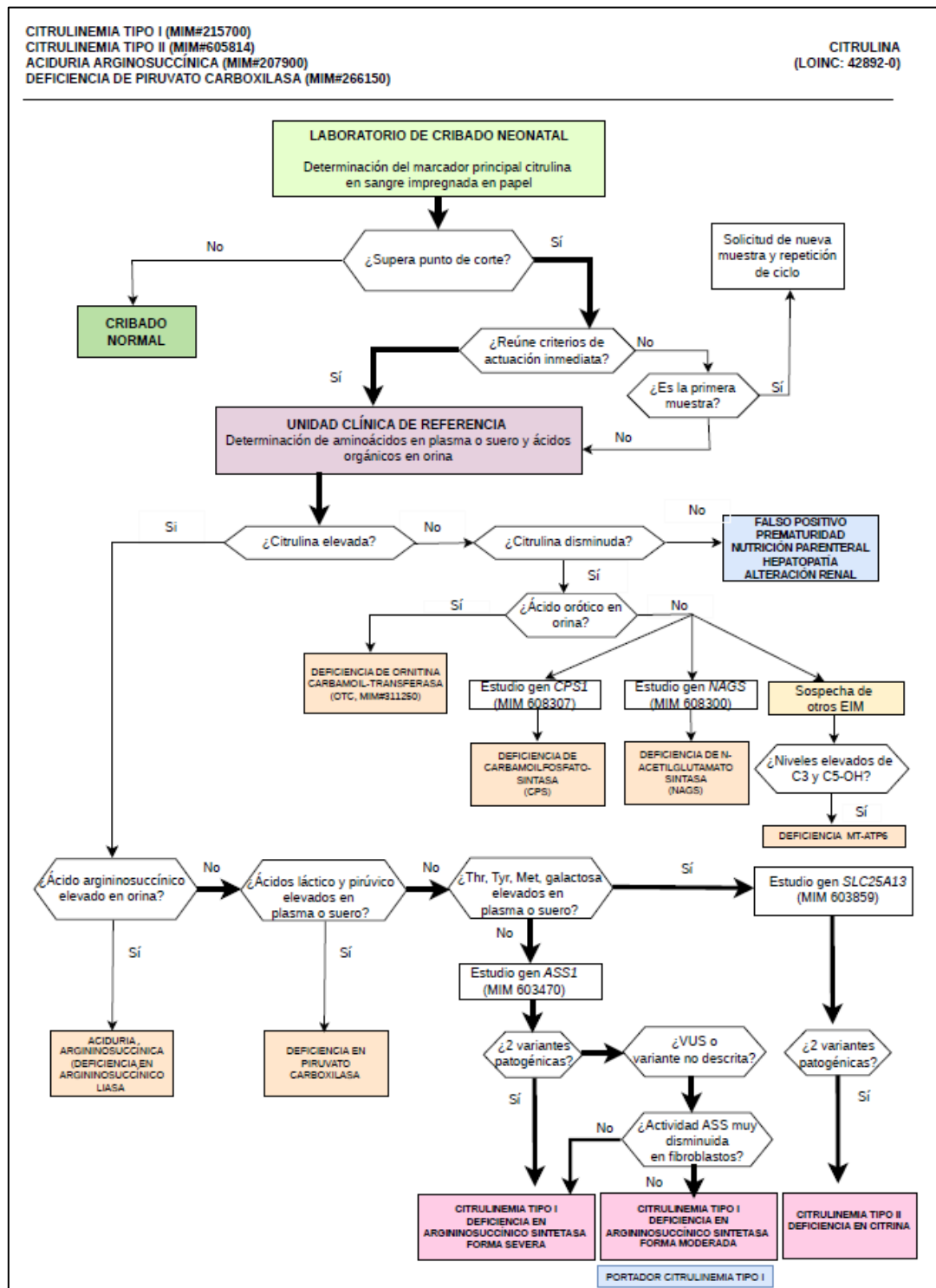


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 13 CCAA. Otras 6 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria, una de ellas prevé su inclusión en el programa en 2026 (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025) (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: Enfermedad potencialmente objeto de cribado.

Valoración como enfermedad potencialmente objeto de cribado en el actual Plan de Trabajo RedETS 2025.

DEFICIENCIA DE 3-METILCROTONIL-COA CARBOXILASA

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa / 3-metilcrotonil glicinuria / Deficiencia de MCC / M CCD

Abreviatura (siglas): 3MCCD

Codificación: ORPHA: 6, OMIM: 210200 - 210210, CIE-10 E71.1, CIE-11 5C50.E0

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Aciduria Orgánica, CIE-10 Otros trastornos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada.

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: concentraciones elevadas de 3-hidroxi isovalerilcarnitina (C5OH) y $\pm$ 3-metilcrotonilglicina (C5:1).
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos debido a deficiencia de la enzima 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa implicada en el metabolismo del aminoácido leucina. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada al nacimiento de 1 caso por cada 30.000-50.000. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas pueden aparecer a cualquier edad desde formas asintomáticas a formas graves. En las formas graves, aparecen episodios de crisis metabólicas desencadenadas por ayuno o infecciones intercurrentes que conducen a hipotonía, letargo, crisis epilépticas y/o coma siendo potencialmente mortal sino se instaura un tratamiento precoz. El diagnóstico se basa en la determinación de acilcarnitinas en sangre seca o plasma y en orina y de ácidos orgánicos en orina. En el proceso de cribado de la aciduria 3-hidroxi-3 metilglutárica, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse 3MCCD. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *MCCC1* (3q27.1) o *MCCC2* (5q12-q13). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *MCCC1/MCCC2/HMGCL/AUH/HSD17B10/HLCS/ACAT1*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo cognitivo. Se recomienda medidas dietéticas como evitar el ayuno y suplementación con carnitina oral, en algunos casos. La vigilancia clínica para detectar de forma temprana de descompensaciones metabólicas es esencial para instaurar un tratamiento precoz, que evite o reduzca daños posteriores a nivel neurológico (en lactantes, en ocasiones se realiza monitorización de la carnitina libre de forma periódica).
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información,

educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

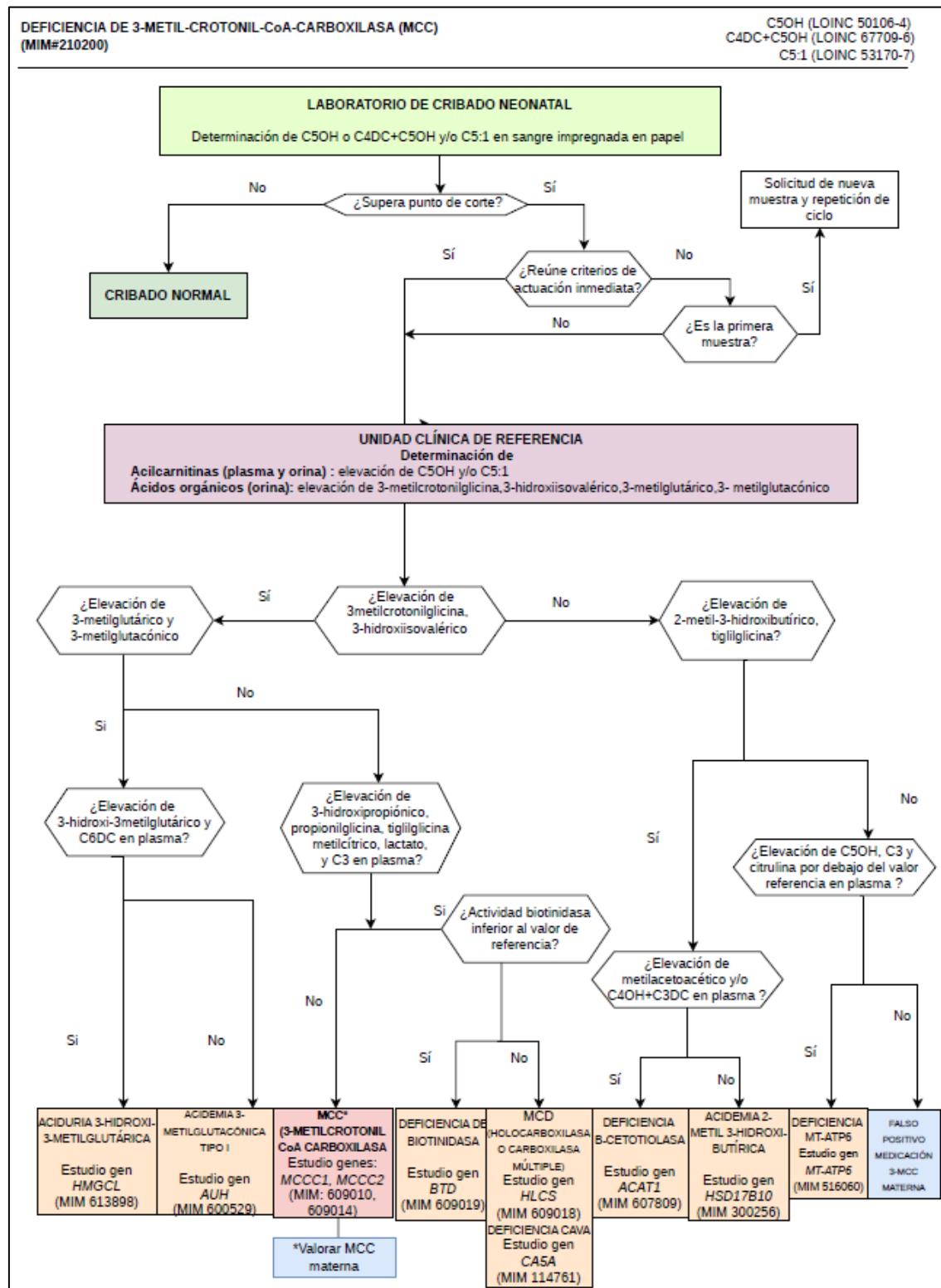


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 14 CCAA, en 3 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otra CA informa de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria; una de ellas prevé su inclusión en el programa en 2026 (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada en el GT (panel de expertos): enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

Valoración como enfermedad potencialmente objeto de cribado en el actual Plan de Trabajo RedETS 2025.

DEFICIENCIA DE LA PROTEÍNA TRIFUNCIONAL MITOCONDRIAL

Nombre de la enfermedad: Deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial / Deficiencia de TFP / TFPD

Abreviatura (siglas): TFPD

Codificación: ORPHA: 746, OMIM: 620300-609015, CIE-10 G71.3, CIE-11 5C52.01

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en la β -oxidación de ácidos grasos y cetogénesis, CIE-10 Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos.

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: Elevación de acilcarnitinas de cadena larga como C16-OH, C18-OH, C14:1, C16:1, C18:1 y/o C16OH/C16.
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es una deficiencia de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos debido a deficiencia de la enzima de la proteína trifuncional mitocondrial. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada menor de 1 caso por cada 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas varían según la forma de presentación: la forma grave de inicio en periodo neonatal con miocardiopatía, miopatía esquelética, neuropatía y/o esteatosis hepática, siendo potencialmente mortal; la forma moderadamente grave de inicio en la infancia con aparición de descompensaciones metabólicas como hipoglucemias hipocetósicas y acidosis metabólica desencadenada por ayuno y/o enfermedades intercurrentes asociadas a afectación neurológica y cardíaca; y la forma leve que aparece en la infancia o adolescencia que presenta polineuropatía periférica asociada a crisis de rabdomiólisis desencadenadas por ayuno y/o enfermedad intercurrentes. El diagnóstico se basa en determinación de acilcarnitinas en sangre seca o plasma y ácidos orgánicos en orina. En el proceso de cribado de la LCHAD, durante la fase de confirmación diagnóstica de dicha enfermedad puede identificarse TFPD. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *HADHA* (2p23.4) o *HADHB* (2p23.3). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *HADHA/HADHB*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo cognitivo. Se recomienda medidas dietéticas como evitar el ayuno, restricción de ingesta de grasas como ácidos grasos de cadena larga y suplementación con ácidos grasos de cadena media y carnitina oral, en ocasiones. En algunos casos de afectación de daño cardíaco irreversible, es necesario realizar un trasplante cardíaco. La vigilancia clínica para detectar de forma temprana de descompensaciones metabólicas es esencial para instaurar un tratamiento precoz, que evite o reduzca daños posteriores a nivel neurológico.
- Evaluación del impacto en salud con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo

de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

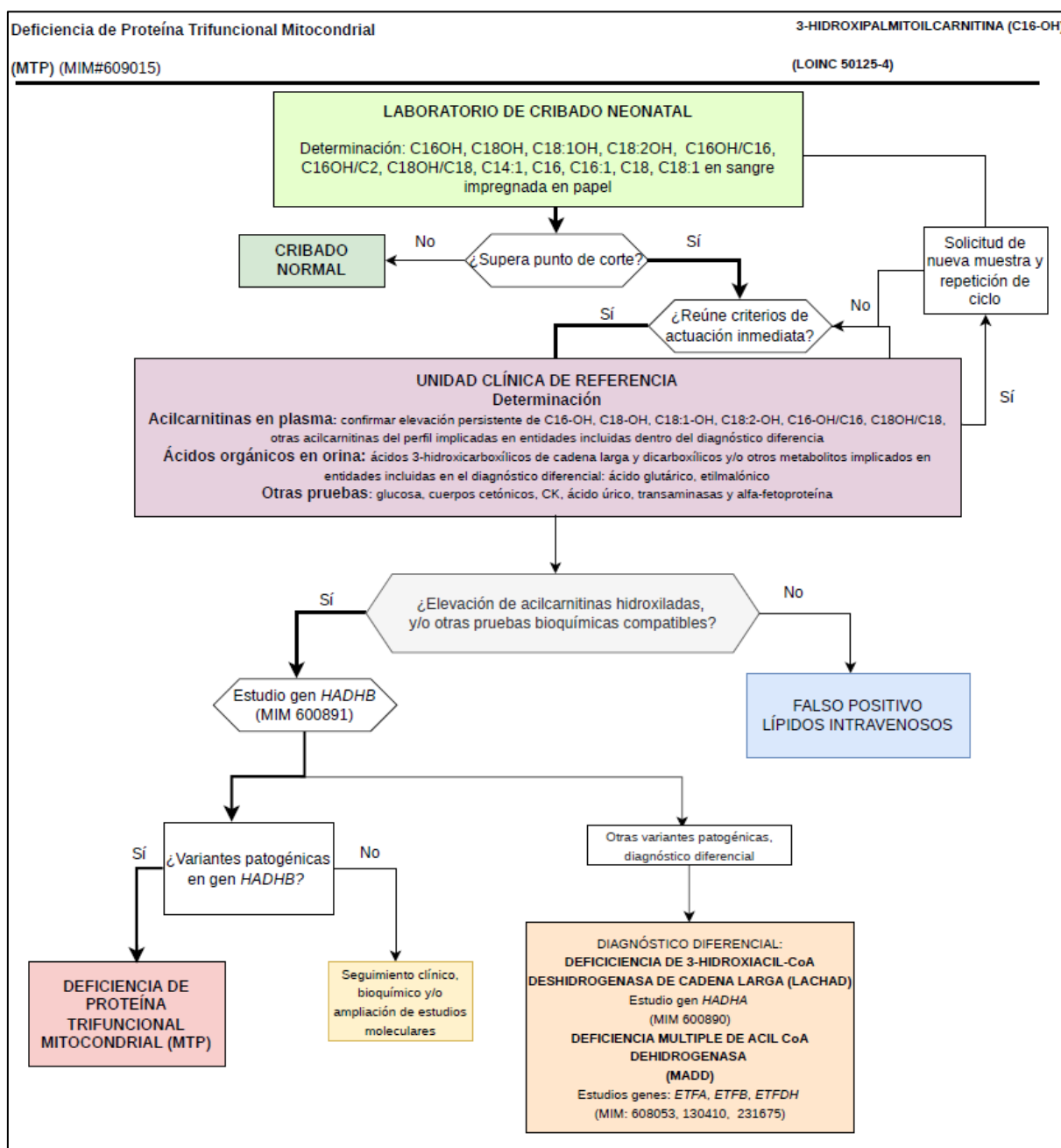


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 13 CCAA. Otras 2 CCAA informan de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria; una de ellas prevé su inclusión en el programa en 2026 (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: Enfermedad potencialmente objeto de cribado.

Valoración como enfermedad potencialmente objeto de cribado en el actual Plan de Trabajo RedETS 2025.

Bibliografía específica:

-Bursle, C., Weintraub, R., Ward, C., Justo, R., Cardinal, J. y Coman, D. (2018). Deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial: miocardiopatía grave y trasplante cardíaco. Informes de JIMD, 40, 91–95. https://doi.org/10.1007/8904_2017_68

ACIDURIA ARGINOSUCCÍNICA

Nombre de la enfermedad: Aciduria argininosuccínica / Deficiencia de arginosuccinasa / Deficiencia ASA / Deficiencia ASL / Deficiencia de argininosuccinato liasa / Deficiencia de ácido argininosuccínico liasa.

Abreviatura (siglas): ASLD

Codificación: ORPHA: 23, OMIM: 207900, CIE-10 E72.2, CIE-11 5C50.A0

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en el ciclo de la urea e hiperamoniemias hereditarias, CIE-10 Trastornos del metabolismo del ciclo de la urea.

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: concentraciones elevadas de argininosuccínico (ASA) y/o citrulina (Cit).
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es un trastorno del metabolismo de los aminoácidos debido a una deficiencia de la enzima arginosuccinasa implicada en el ciclo de la urea. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1-9 casos por 100.000 personas. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas varían según la forma de presentación: la forma más grave de inicio en periodo neonatal cursa con hiperamonemia grave que conduce a hipotonía, letargo, crisis epilépticas y/o coma siendo potencialmente mortal y otra forma tardía menos grave que presenta episodios hiperamonemia desencadenados por ayuno o enfermedades intercurrentes, así como afectación hepática, neurocognitiva e hipertensión a largo plazo. El diagnóstico se basa en la determinación de aminoácidos en s plasma y orina, de ácidos orgánicos, galactosa y ácido orótico en orina para realizar diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan aumento de citrulina. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *ASL* (7q11.21). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *ASS1/ASL/SLC25A13/PC/DLD/SLC7A7*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo cognitivo. Se recomienda medidas dietéticas como evitar el ayuno, restricción de ingesta proteica y suplementación con arginina, así como tratamiento farmacológico con eliminadores de nitrógeno como benzoato de sodio en determinados casos. En algunos pacientes, si las crisis hiperamonémicas recurrentes o resistentes al tratamiento, es necesario realizar un trasplante hepático. La vigilancia de aparición de episodios de hiperamonemia es esencial para un diagnóstico y manejo precoz terapéutico, que evite o reduzca daños posteriores a nivel neurológico, aunque en determinados casos, el control de las complicaciones neurocognitivas ni hepáticas a largo plazo es frecuente.
- Evaluación del impacto en salud potencialmente favorable con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Iniciar tratamiento antes de la aparición de síntomas se asocia con menor severidad de los episodios

hiperamonémicos iniciales y mejores puntuaciones en pruebas neurocognitivas en comparación con el diagnóstico tras la manifestación clínica. Sin embargo, incluso con tratamiento temprano, persisten complicaciones neurológicas como retraso del desarrollo, epilepsia y alteraciones en neuroimagen, lo que sugiere que mecanismos patogénicos adicionales. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

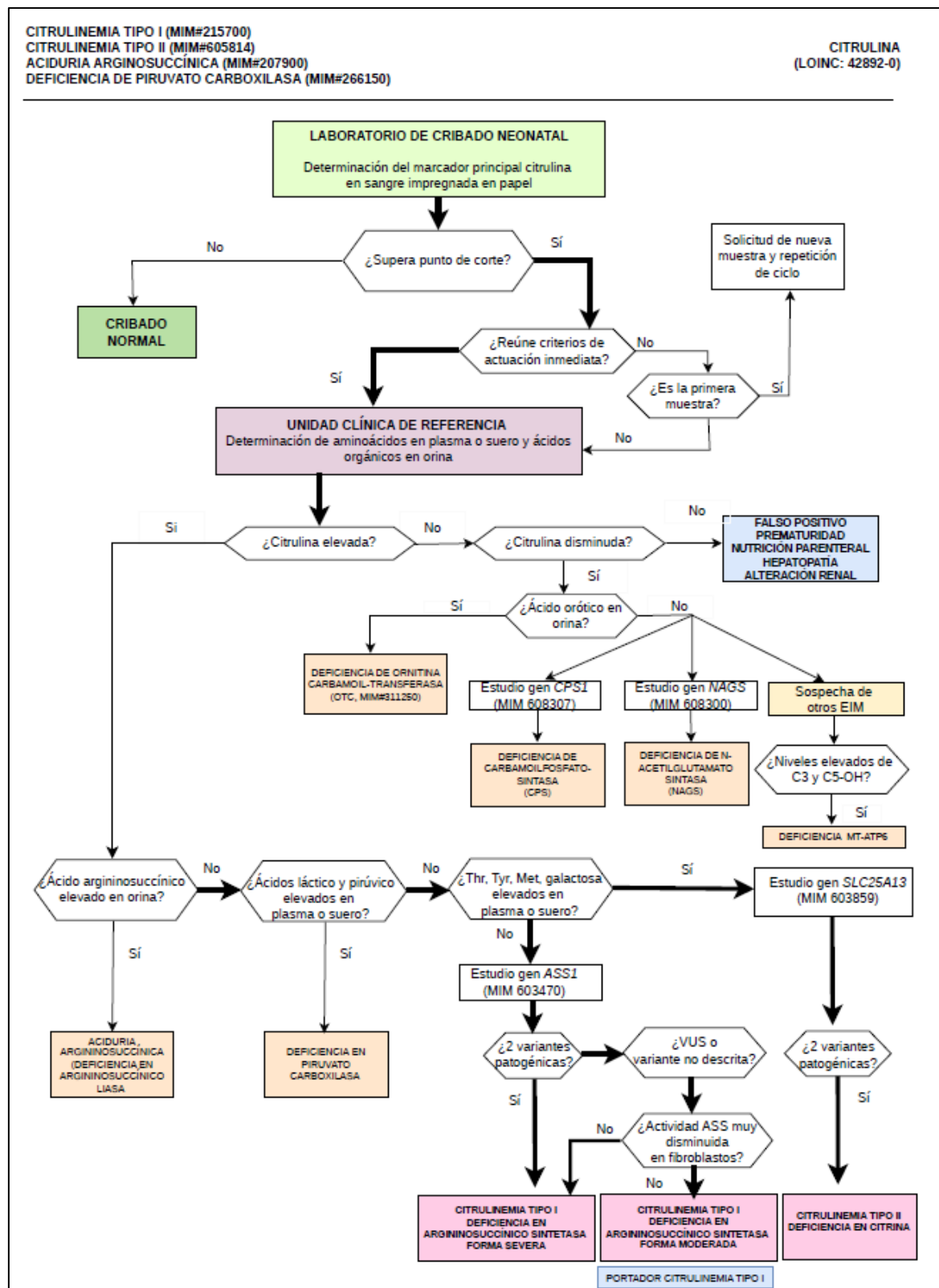


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 12 CCAA, en 1 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otra CA informa de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria; y otra se prevé su inclusión en el programa en 2026 (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: Enfermedad potencialmente objeto de cribado.

Valoración como enfermedad potencialmente objeto de cribado en el actual Plan de Trabajo RedETS 2025.

Bibliografía específica:

-Bursle, C., Weintraub, R., Ward, C., Justo, R., Cardinal, J. y Coman, D. (2018). Deficiencia de proteína *ASL* (7q11.21).

-Nagamani, S. C., Erez, A. y Lee, B. (2012). Deficiencia de argininosuccinato liasa. Genética en medicina: revista oficial del Colegio Americano de Genética Médica, 14(5), 501–507. <https://doi.org/10.1038/gim.2011.1>

DEFICIENCIA DE HOLOCARBOXILASA SINTETASA

Nombre de la enfermedad: Deficiencia múltiple de carboxilasas neonatal / Deficiencia múltiple de carboxilasas de inicio precoz

Abreviatura (siglas): MCD /HCSD

Codificación: ORPHA: 79242, OMIM: 253270, CIE-10 E53.8, CIE-11 5C50.E0

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS (gen): Defectos en el metabolismo de la biotina (vitamina B7).

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: Elevación de las concentraciones de 3-hidroxisovalerilcarnitina (C5OH).
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos debido a una deficiencia de holocarboxilasa sintetasa implicada en el metabolismo de la biotina. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada menor de 1 caso por cada 200.000 personas. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas se inician en periodo neonatal con vómitos, taquipnea, dermatitis exfoliativa, letargia, crisis epilépticas y/o coma, siendo potencialmente mortal. En el proceso de cribado de la aciduria 3-hidroxi-3 metilglutárica, durante la fase de confirmación diagnóstica de dichas enfermedades puede identificarse MCD. El diagnóstico se basa en la determinación de acilcarnitinas en plasma o sangre seca y de ácidos orgánicos en orina. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *HLCS* (21q22.1). Los genes a considerar para el diagnóstico diferencial son: *MCCC1/MCCC2/HMGCL/AUH/HSD17B10/HLCS/ACAT1/CA5A*.
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo cognitivo. Es esencial la suplementación con biotina en formas sintomáticas y en asintomáticos como terapia preventiva (en el seguimiento se realiza monitorización del cumplimiento del tratamiento).
- Evaluación del impacto en salud potencialmente favorable con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

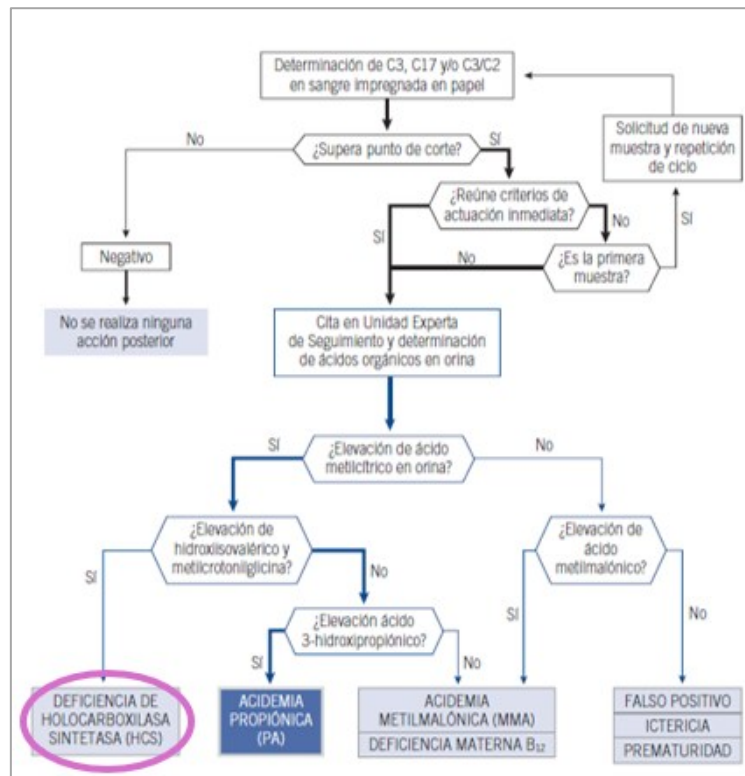


Imagen tomada de Colon-Mejeras et al. (2018). Algoritmos de cribado neonatal, Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo.

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria en 11 CCAA, en 3 de ellas como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento). Otra CA informa de que los casos que se detectan en el proceso de cribado se derivan para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria; y otra se prevé su inclusión en el programa en 2026 (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada en el GT (panel de expertos): enfermedad que puede identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental).

Valoración como enfermedad potencialmente objeto de cribado en el actual Plan de Trabajo RedETS 2025.



ENFERMEDAD DE POMPE

Nombre de la enfermedad: Enfermedad de Pompe / Deficiencia de alfa-1,4-glucosidasa ácida / Glucogenosis por deficiencia de maltasa ácida Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II / Enfermedad de almacenamiento de glucógeno por deficiencia de maltasa ácida / Glucogenosis tipo II / GSD tipo II / GSD por deficiencia de maltasa ácida

Abreviatura (siglas): Pompe

Codificación: ORPHA: 365, OMIM: 232300, CIE-10 E74.0, CIE-11 5C51.3

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS: Otros defectos en la degradación de moléculas complejas: glucógeno, CIE-10 Enfermedad por almacenamiento de glucógeno.

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: concentraciones disminuidas de la enzima alfa glucosidasa ácida lisosomal (GAA).
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es una enfermedad lisosomal debida a una deficiencia de la enzima GAA implicada en el metabolismo del glucógeno. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada menor de 1 caso por cada 1.000.000 personas. Enfermedad bien conocida, cuyas manifestaciones clínicas varían según la forma de presentación: forma de inicio infantil progresiva y grave que aparece en los primeros meses de vida cursando con miocardiopatía hipertrófica grave, debilidad muscular generalizada y progresiva con hipotonía y/o insuficiencia respiratoria, siendo potencialmente mortal en el 100% de estos casos en ausencia de tratamiento; y la forma de inicio tardío después del primer año de vida con afectación muscular e insuficiencia respiratoria, sin cardiomiopatía. El diagnóstico se basa en la medición de la actividad de la enzima GAA en sangre seca, linfocitos o fibroblastos cultivados, la determinación del tetrasacárido de glucosa (Glc4) en orina y el estudio de mutaciones en el gen GAA (17q25.3).
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo cognitivo. La terapia enzimática sustitutiva con alfa-glucosidasa ácida recombinante ha supuesto un cambio en el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes, mejorando la función cardíaca y respiratoria. En 2024, se aprobó en España la financiación de una nueva terapia de remplazo enzimático (avalglucosidasa alfa) como tratamiento a largo plazo de la enfermedad de Pompe para ambas formas de presentación con buenos resultados en salud respecto a terapias sustitutiva previas (alglucosidasa alfa).
- Evaluación del impacto en salud potencialmente favorable con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. En la enfermedad de Pompe clásica de inicio infantil, en ausencia de tratamiento la mortalidad es 100% en los primeros años de vida. El cribado neonatal permite empezar lo antes posible el tratamiento específico, que condiciona enormemente la morbi-mortalidad, y la obtención de mejores resultados. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un

diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles y mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

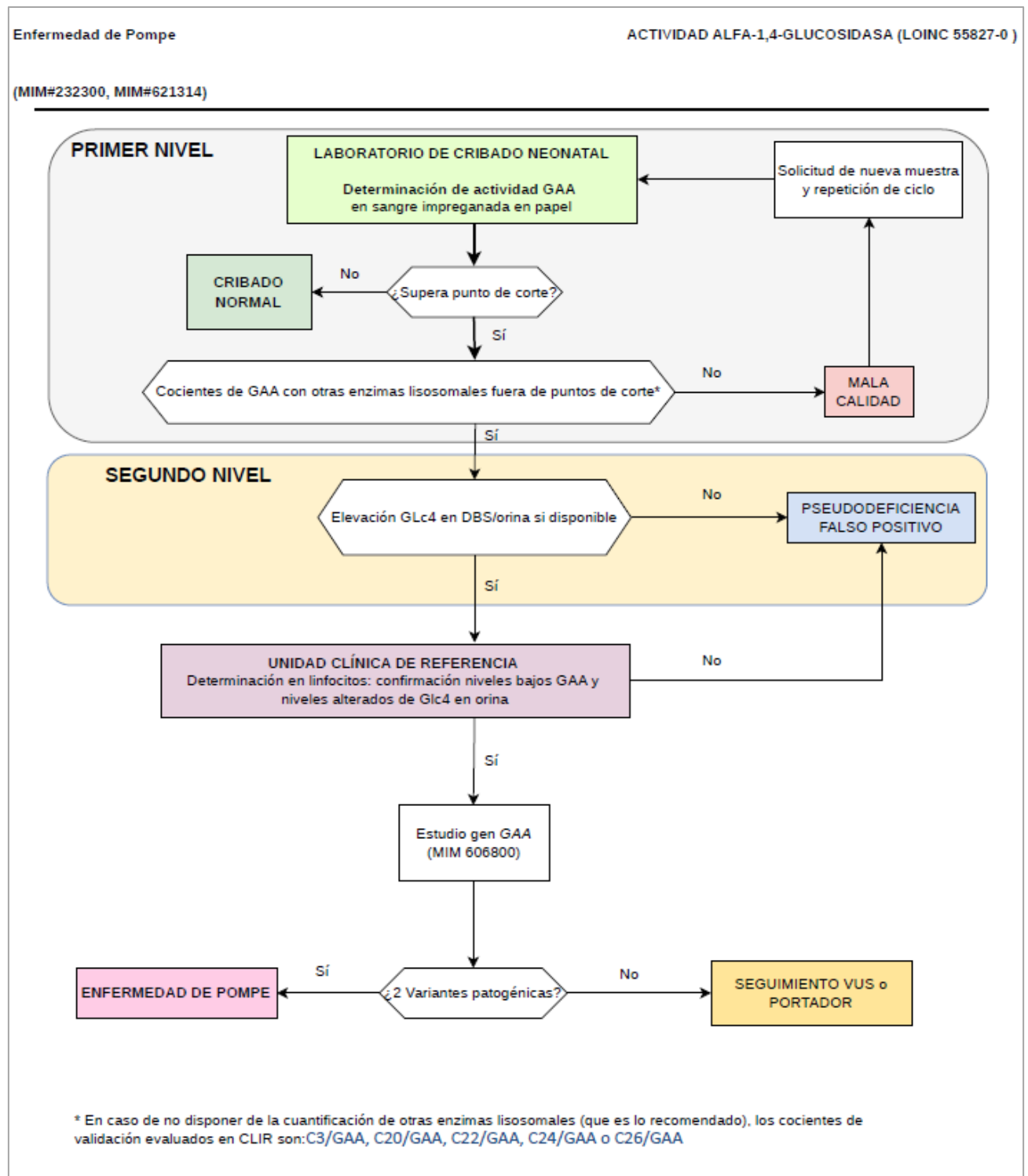


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria una CA. (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: Enfermedad potencialmente objeto de cribado.

Valoración como enfermedad potencialmente objeto de cribado en el actual Plan de Trabajo RedETS 2025.

Bibliografía específica:

- Chien, Y. H., Tsai, W. H., Chang, C. L., Chiu, P. C., Chou, Y. Y., Tsai, F. J., Wong, S. L., Lee, N. C., & Hwu, W. L. (2020). Earlier and higher dosing of alglucosidase alfa improve outcomes in patients with infantile-onset Pompe disease: Evidence from real-world experiences. *Molecular genetics and metabolism reports*, 23, 100591. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100591>
- Ministerio de Sanidad. (2024). Acuerdos de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Disponible en https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/ACUERDOS_CIPM_242.pdf



MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I

Nombre de la enfermedad: Mucopolisacaridosis tipo I / Deficiencia de alfa-L-iduronidasa / MPSI.

Abreviatura (siglas): MPS-I

Codificación: ORPHA: 579, OMIM: 607014/607015/607016, CIE-10 E76.0, CIE-11 5C56.30

Enfermedad en la sección del Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS: Defectos en la degradación de glicosaminoglicanos: mucopolisacaridosis, CIE-10 Mucopolisacaridosis tipo I.

Evaluación de la enfermedad

- Signo bioquímico (marcador) alterado en sangre impregnada en papel tras prueba de talón: concentraciones disminuidas de la enzima alfa-L-iduronidasa.
- Enfermedad metabólica autosómica recesiva, en concreto es una enfermedad lisosomal debida a deficiencia de la enzima alfa-L-iduronidasa implicada en la degradación de cadenas largas de hidratos de carbono llamadas glucosaminoglicanos que se acumulan produciendo un daño progresivo y multisistémico. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1 caso por cada 100.000 personas. Enfermedad bien conocida, en la que se describen tres subtipos o síndromes con diferente gravedad: Hurler, Scheie y Hurler-Scheie. El síndrome de Hurler (más frecuente y grave) se inicia en los primeros meses de vida con afectación neurológica progresiva con retraso en el neurodesarrollo y discapacidad intelectual, alteraciones óseas con talla baja, afectación hepática, cardíaca y/o respiratorio, siendo potencialmente mortal; el síndrome de Scheie cursa de forma más leve con inicio en edad adulta presentando rigidez articular con alteraciones esqueléticas menores, afectación valvular cardíaca y/o opacidad corneal, entre otras manifestaciones sin deterioro cognitivo y el síndrome Hurler-Scheie es una forma intermedia que aparecen en la infancia con discapacidad de grado variable. El diagnóstico se basa en la determinación de la actividad enzimática de alfa-L-iduronidasa en sangre o determinación de glucosaminoglucanos en orina (en sospecha clínica). La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético con identificación de variantes del gen *IDUA* (4p16.3).
- Intervención sanitaria: Abordaje multidisciplinar orientado a conseguir un óptimo control metabólico para prevenir y/o identificar precozmente complicaciones, y favorecer un adecuado desarrollo cognitivo. La terapia enzimática sustitutiva con alfa-L-iduronidasa recombinante de forma temprana mejora las manifestaciones respiratorias, cardíacas y musculares a largo plazo, controlando la enfermedad a nivel no neurológico. En los casos más graves como el síndrome de Hurler, el trasplante de progenitores hematopoyéticos es el tratamiento de elección para prevenir o retrasar el desarrollo de potenciales complicaciones clínicas.
- Evaluación del impacto en salud potencialmente favorable con la identificación precoz de la enfermedad: La detección precoz de esta enfermedad puede mejorar la salud del paciente. Su identificación temprana permite aplicar antes la intervención sanitaria previamente indicada, reduciendo el riesgo de complicaciones y sus posibles secuelas. Al tratarse de una enfermedad minoritaria, la detección precoz favorece un diagnóstico oportuno, disminuye el riesgo de daños irreversibles mejora el acceso a tratamientos, apoyos y servicios sanitarios y sociales esenciales. Para las familias, un diagnóstico temprano facilita el acceso a

información, educación sanitaria y asesoramiento genético, contribuyendo a una mejor toma de decisiones.

Algoritmo en la etapa prueba de cribado:

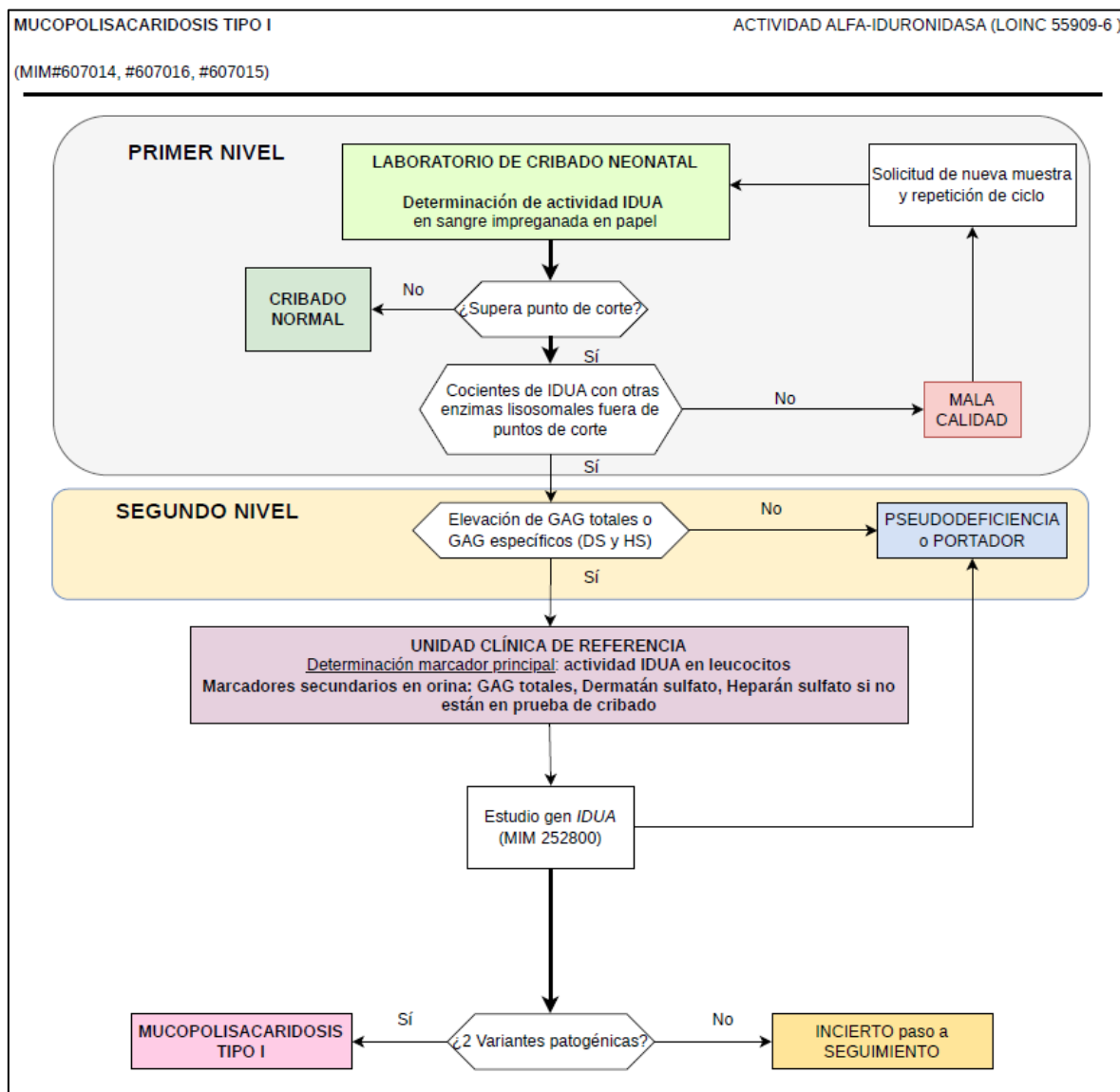


Imagen tomada del documento de Algoritmos de cribado neonatal: laboratorio, pruebas de segundo nivel y confirmación diagnóstica de sus enfermedades elaborado por AECOM

Situación de la enfermedad en PCN-PT de las CCAA: incluida en el Programa de Cribado de la cartera complementaria una CA. (Ver anexo 1- tabla de estado de situación de las enfermedades año 2025).

Decisión consensuada por el panel de expertos del GT PCN-PT: Enfermedad potencialmente objeto de cribado.

Valoración como enfermedad potencialmente objeto de cribado en el actual Plan de Trabajo RedETS 2026.

BIBLIOGRAFÍA

- Couce, M. L., Aldámiz-Echevarría Azuara, L., García-Jiménez, C., & González-Lamuño, D. (2022). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 5ª ed. Ergon.
- Expanded Newborn Screening Using New Technologies, Financial, Ethical, Legal and Social Issues. (s.f). Disponible en <https://www.newbornscreening.info/>. Acceso en septiembre 2025.
- Gil-Ortega, D., Cocho, J. Á., & Merinero, B. (2018). Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. 2ª edición. Ergon.
Colon-Mejeras, C., Delgado-Pecellín, C., González-Irazábal, Y., Marín-Soria, J.L., Yahyaoui-Macías, R., Cocho de Juan, J.A., García-Jiménez, I., Gil-Ortega, D. (2018). Algoritmos de cribado neonatal. En Gil-Ortega, D. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. 2ª edición. Ergon.
- Hospital Sant Joan de Déu. Guía Metabólica. (s.f). Disponible en <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/>. Acceso en septiembre 2025.
- Marín Soria, J. L., Aldamiz-Echevarría, L., Castiñeiras Ramos, D. E., Dalmau Serra, J., Fernández Sánchez, A., González Lamuño, D., & Pérez-Cerdá, C. (2011). Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento del consenso. Ministerio de Sanidad. Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS. (s.f). Disponible en <https://cgen.sanidad.gob.es/#/>. Acceso en septiembre 2025.
- National Institutes of Health. Centro de Información sobre Enfermedades Genéticas y Raras. (s.f). <https://rarediseases.info.nih.gov/>. Acceso en septiembre 2025.
- OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. (s.f). Disponible en <https://omim.org/entry/>. Acceso en septiembre 2025.
- Orphanet: una base de datos en línea de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. (s.f). Disponible en <https://www.orpha.net/es>. Acceso en septiembre 2025.
- Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Documento Marco de Cribado Poblacional. Ministerio de Sanidad. 2010. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/documentosTecnicos/docs/Cribado_poblacional.pdf.
- Grupo de Trabajo del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades congénitas en prueba de talón. Informe de evaluación del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades congénitas en prueba de talón del SNS del año 2024. Ministerio de Sanidad. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoNeonatal/enfermedadesEndocrinoMetabolicas/docs/informes/informeDeEvaluacionSICN_2024.pdf.

ANEXO 1: Estado de situación de las enfermedades del PCN-PT 2025

CC AA	HC	FQ	AF	PKU	GA-I	LCHADD	MCADD	BD^	HCY^	HSC^	MSUD^	TYR-IVA^	IVA	PA	MMAh	MMAb12	MMAmut	HMG	CUD	VLCADD	IDCG	AME	X-ALD	KTD	GALTD	CIT-I	3MCCD	TFPD	ASLD	MCD	POMPE	MPS-I	
ANDALUCÍA								p		p											p	p	p										
ARAGÓN																																	
ASTURIAS																																	
ILLES BALEARS																																	
CANARIAS																																	
CANTABRIA																																	
CASTILLA Y LEÓN																																	
CASTILLA LA MANCHA																							p										
CATALUÑA																																	
C. VALENCIANA																																	
EXTREMADURA																																	
GALICIA																																	
MADRID																										p	p	p	p	p			
REGIÓN DE MURCIA																																	
C. FORAL NAVARRA																																	
PAÍS VASCO																																	
LA RIOJA																																	
CEUTA								p		p											p	p	p										
MELILLA																																	

■ Enfermedad incluida en Programa Cribado Neonatal del SNS
^Tras publicación Orden 06/2024, las CCAA tienen 1 año para implantación ^^Tras publicación Orden 05/2025, las CCAA tienen 1 año para implantación
■ Enfermedad incluida en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA
■ Enfermedad incluida en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA categorizada como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento)
p previsión inclusión en 2026

CC AA	CPTD-I	CPTD-II	CACTD	MADD	ARGD	CIT-II // CITD	SCADD	IBDD	HFA-DNAJC12	HFA-BH4s	HFA-BH4r	TYR-II	TYR-III	2MBG	GA-III	3MGA	2M3HBA	Otras 3MGA	MATD-I/III	GNMTD	SAHHD	MET /ADKD	MTHFRD	MMAmcee	MAL	CMAMMA/ cmaMMA	MMSDHD
ANDALUCÍA																											
ARAGÓN																											
ASTURIAS																											
ILLES BALEARS																											
CANARIAS																											
CANTABRIA																											
CASTILLA Y LEÓN																											
CASTILLA LA MANCHA																											
CATALUÑA																											
C. VALENCIANA																											
EXTREMADURA																											
GALICIA																											
MADRID																											
REGIÓN DE MURCIA																											
C. FORAL NAVARRA																											
PAÍS VASCO																											
LA RIOJA																											
CEUTA																											
MELILLA																											

■ Enfermedad incluida en Programa Cribado Neonatal del SNS

^Tras publicación Orden 06/2024, las CCAA tienen 1 año para implantación ^^Tras publicación Orden 05/2025, las CCAA tienen 1 año para implantación

■ Enfermedad incluida en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA

■ Enfermedad incluida en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA categorizada como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento)

p previsión inclusión en 2026

CC AA	GALKD	GALED	GALMD	betaTAL / Otras	MAAID	HVLI	BCKDKD	CPSD-I	NAGSD	OTCD	MT-ATP6	PCD	DLDD	IPL	EMDD	ADNmt	FTCDD	EE	HIBCHD	SCHADD	ACOSD	DECRD	PEX	ID	CISTINURIA
ANDALUCÍA																									
ARAGÓN																									
ASTURIAS																									
ILLES BALEARS																									
CANARIAS																									
CANTABRIA																									
CASTILLA Y LEÓN																									
CASTILLA LA MANCHA																									
CATALUÑA																									
C. VALENCIANA																									
EXTREMADURA																									
GALICIA																									
MADRID																									
REGIÓN DE MURCIA																									
C. FORAL NAVARRA																									
PAÍS VASCO																									
LA RIOJA																									
CEUTA																									
MELILLA																									

■ Enfermedad incluida en Programa Cribado Neonatal del SNS

^Tras publicación Orden 06/2024, las CCAA tienen 1 año para implantación ^^Tras publicación Orden 05/2025, las CCAA tienen 1 año para implantación

■ Enfermedad incluida en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA

■ Enfermedad incluida en Programa de Cribado de la cartera complementaria de las CCAA categorizada como enfermedad de "panel secundario" (se detecta en proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención y seguimiento)

p previsión inclusión en 2026



CC AA	Respecto a las enfermedades enumeradas previamente en la tabla, alguna de estas enfermedades: ¿se detecta en el proceso de cribado y se deriva para diagnóstico, intervención sanitaria y seguimiento en la práctica asistencial, sin estar explícitamente en cartera complementaria de vuestra CCAA? Si la respuesta es Sí, enumerarlas por favor.
ANDALUCÍA	Sí; IBDD, GA-III, 2M3HBA, GNMTD, SAHHD, MTHFRD, MMAMcee, MAL, CMAMMA/cmaMMA, MMSDHD, otras hemoglobinopatías, HVLI, BCKDKD, CPSD-I, NAGDS, OTCD, PCD, FTCDD, SCHADD.
ARAGÓN	Sí; 2M3HBA, MATD-I/III, GNMTD, MET/ADKD, MTHFRD, betaTAL / Otras hemoglobinopatías, MAAID, HVLI, BCKDKD, ADNmt.
ASTURIAS	Sí. Las implicadas en proceso de cribados. HFA-DNAJC12, HFA-BH4s, HFA-BH4r, TYR-II, TYR-III, 2MBG, GA-III, 3MGA, 2M3HBA, Otras 3MGA, MATD-I/III, GNMTD, SAHHD, MET/ADKD, MTHFRD, MMAMcee, MAL, cmaMMA, MMSDHD, MAAID, HVLI, BCKDKD.
ILLES BALEARS	Sí. GA-III, GNMTD, SAHHD, betaTAL /Otras hemoglobinopatías, MAAID, HVLI, PCD, DLDD, IPL, EMDD, EE, HIBCHD, SCHADD, ACOSD.
CANARIAS	No.
CANTABRIA	Sí. HFA-BH4s, HFA-BH4r.
CASTILLA Y LEÓN	No.
CASTILLA LA MANCHA	No.
CATALUÑA	No.
C. VALENCIANA	Sí. CIT-II, HFA-DNAJC12, HFA-BH4s, HFA-BH4r,GA-III, MATD-I/III, GNMTD, SAHHD, MET/ADKD, MMAMcee, MAL, cmaMMA, MMSDHD, betaTAL/Otras hemoglobinopatías, MAAID, HVLI, BCKDKD, PCD, DLDD, IPL.
EXTREMADURA	Sí. CIT-I, CIT-II, 3MCCD, TFPD, ASLD, MCD, CPTD-I, CPTD-II, CACTD, MADD, ARGD, SCADD, IBDD, TYR II, TYR III, 2MBG, GA-III, 3MGA, 2M3HBA, otras 3MGA, MATD-I/III, GNMTD, SAHHD, MET/ADKD, MTHFRD, MMAMcee, MAL, cmaMMA, MMSDHD, MAAID, HVLI, BCKDKD, CPSD-I, NAGSD, OTCD, MT-ATP6, PCD, DLDD, IPL, EE, HIBCHD, SCHADD, ACOSD, DECRD, betaTAL / Otras hemoglobinopatías.
GALICIA	Sí. HFA-DNAJC12, HFA-BH4s, HFA-BH4r,GA-III, Otras 3MGA, GNMTD, SAHHD, MET/ADKD, MTHFRD, MMAMcee, MAL, cmaMMA, MMSDHD, MAAID, HVLI, BCKDKD, CPSD-I, NAGSD, OTCD, MT-ATP6, PCD, DLDD, IPL, EMDD, ADNmt, FTCDDD, EE, HIBCHD, SCHADDD, ACOSD, DECRD, PEX, ID.
MADRID	Sí. Como hallazgos incidentales: CIT-I, 3MCDD, TFPD, MCD, CPTD-I, CPTD-II, CACTD, TYR-II, TYR-III, MATD-I/III.
REGIÓN DE MURCIA	
C. FORAL DE NAVARRA	No.
PAÍS VASCO	No.
LA RIOJA	Sí; 2M3HBA, MATD-I/III, GNMTD, MET/ADKD, MTHFRD, betaTAL / Otras hemoglobinopatías, MAAID, HVLI, BCKDKD, ADNmt.
CEUTA	
MELILLA	Como en Murcia (centro de cribado neonatal de referencia en Murcia).

ANEXO 2: Resultados de consenso por panel de expertos

Enfermedad Hereditaria	Consenso	Enfermedad Hereditaria	Consenso
CPTD-I	POC	MAAID	IPC
CPTD-II	POC	HVLI	IPC
CACTD	POC	BCKDKD	IPC
MADD	POC	CPSD-I	IPC
ARGD	POC	NAGSD	IPC
CIT-II // CITD	IPC	OTCD	IPC
SCADD	IPC	DAC-VA	IPC
IBDD	IPC	MT-ATP6	IPC
HFA-DNAJC12	POC	PCD	IPC
HFA-BH4s	POC	DLDD	IPC
HFA-BH4r	POC	IPL	IPC
TYR-II	POC	ADNmt	IPC
TYR-III	POC	FTCDD	IPC
2MBG	IPC	EE	IPC
GA-III	IPC	HIBCHD	IPC
3MGA	IPC	SCHADD	IPC
2M3HBA	IPC	ACOSD	IPC
Otras 3MGA	IPC	DECRD	IPC
MATD-I/III	IPC	PEX	IPC
GNMTD	IPC	ID	IPC
SAHHD	IPC	KTD	POC
MET /ADKD	IPC	GALTD	POC
MTHFRD	IPC	CIT-I	POC
MMAmcee	IPC	3MCCD	IPC
MAL	IPC	TFPD	POC
CMAMMA/ cmaMMA	IPC	ASLD	POC
MMSDHD	IPC	MCD	IPC
GALKD	IPC	POMPE	POC
GALED	IPC	MPS-I	POC
GALMD	IPC		
betaTAL /	POC		
alfaTAL/	IPC		

■ **POC:** Enfermedad potencialmente objeto de cribado

■ **IPC:** Enfermedades que pueden identificarse en proceso de cribado con implicación clínica (hallazgo incidental)



ANEXO 3: Panel de genes en proceso de cribado de inmunodeficiencia combinada grave

Adenosine deaminase deficiency (<i>ADA</i>)
BCL10 deficiency (<i>BCL10</i>)
CARD11 deficiency
CD3d deficiency (<i>CD3D</i>)
CD3e deficiency (<i>CD3E</i>)
CD3g deficiency (<i>CD3G</i>)
CD3z deficiency (<i>CD247?</i>)
CD40 deficiency (<i>CD40</i>)
CD40L deficiency (<i>CD40LG</i>)
CD45 deficiency (<i>PTPRC</i>)
CD8 deficiency (<i>CD8A</i>)
Cernunnos deficiency (cernunnos)
Combined immune deficiency with unknown or unlisted genetic cause
Coronin-1A deficiency (<i>CORO1A</i>)
CTPS1 deficiency
DCLRE1C (Artemis) deficiency (<i>DCLRE1C</i>)
DNA ligase I
DNA ligase IV
DNA PKcs deficiency (<i>PRKDC</i>)
DOCK8 deficiency (<i>DOCK8</i>)
gc deficiency (<i>IL2RG</i>)
IKBKB deficiency
IL-21R deficiency (<i>IL21R</i>)
IL-7Ra deficiency (<i>IL7R</i>)
JAK3 deficiency (<i>JAK3</i>)
LCK deficiency (<i>LCK</i>)
MAGT1 deficiency (<i>MAGT1</i>)
MALT1 deficiency
MHC class I deficiency (<i>TAP1, TAP2, TAPBP, B2M</i>)
MHC class II deficiency (<i>CIITA, RFX5, RFXANK, RFXAP</i>)
MST1 deficiency (<i>STK4</i>)
Omenn syndrome
OX40 deficiency
Purine nucleoside phosphorylase deficiency (PNP)
RAG 1 deficiency (<i>RAG1</i>)
RAG 2 deficiency (<i>RAG2</i>)
Reticular dysgenesis (<i>AK2</i>)
RhoH Deficiency (<i>RHOH</i>)
SCID unknown type
TCRα deficiency
UNC119 deficiency (<i>UNC119</i>)

ZAP-70 deficiency (ZAP70)
Other_Combined immunodeficiencies
Ataxia-telangiectasia (ATM)
Ataxia-telangiectasia-like disease (ATLD) (MRE11A)
Bloom Syndrome (BLM)
Cartilage hair hypoplasia (RMRP)
CHARGE syndrome (CHD7)
Cornel-Netherton Syndrome (SPINK5)
DiGeorge syndrome (TBX1, en locus 22q11)
Dyskeratosis congenita (DKC1, NHP2, NOP10, RTEL1, TERC, TERT, TINF2)
FILS syndrome (POLE1)
Hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency (VODI) (SP110)
Hyper IgE syndrome AD STAT3 (STAT3)
IKAROS deficiency
Immunodeficiency with centromeric instability and facial anomalies (ICF) (DNMT3B, ZBTB24)
Immunodeficiency with multiple intestinal atresias
MCM4 deficiency (MCM4)
MTHFD1 deficiency (MTHFD1)
Nijmegen breakage syndrome
ORAI-1 deficiency (ORAI1)
PMS2 Deficiency
RNF168 deficiency (RNF168)
Schimke syndrome (SMARCA1)
SLC46A1 deficiency (SLC46A1)
STAT5b deficiency (STAT5B)
STIM1 deficiency (STIM1)
TCN2 deficiency (TCN2)
Tyk2 deficiency (TYK2)
Winged helix deficiency (Nude) (FOXN1)
WIP deficiency (WIPF1)
Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)
Other_Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features
Activated PI3K-D (PIK3CD)
Agammaglobulinemia of unknown cause or unlisted gene defect
AID deficiency (AICDA)
BAFF receptor deficiency (TNFRSF13C)
BLNK deficiency (BLNK)
BTK deficiency (BTK)
CD19 deficiency (CD19)
CD20 deficiency
CD21 deficiency
CD81 deficiency (CD81)
Common variable immunodeficiency disorders
E47 transcription factor deficiency
Hyper IgM due to uncertain or unlisted cause
Hypogammaglobulinemia of unknown cause or unlisted gene defect
ICOS deficiency (ICOS)

Ig heavy chain mutations and deletions
Iga deficiency (<i>CD79A</i>)
IgA with IgG subclass deficiency
Igb deficiency (<i>CD79B</i>)
Isolated IgG subclass deficiency
k chain deficiency
l5 deficiency
LRBA deficiency (<i>LRBA</i>)
m heavy chain deficiency
Myelodysplasia with hypogammaglobulinemia (monosomy 7, trisomy 8 o DKC)
NFKB2 deficiency
PI3KR1 deficiency (<i>PIK3R1</i>)
PRKC δ (<i>PRKDC</i>)
Selective IgA deficiency
Specific antibody deficiency with normal Ig concentrations and normal numbers of B cells
TACI deficiency (<i>TNFRSF13B</i>)
Thymoma with immunodeficiency
Transient hypogammaglobulinemia of infancy with normal numbers of B cells
TWEAK
UNG deficiency (<i>UNG</i>)
WHIM (Warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) syndrome (<i>CXCR4 GOF</i>)
Other_Predominantly antibody deficiencies
ADAR1 deficiency , AGS6
ALPS with unknown or unlisted genetic cause
ALPS-Caspase 8 (<i>CASP8</i>)
ALPS-Caspase10 (<i>CASP10</i>)
ALPS-FAS (<i>FAS</i>)
ALPS-FASLG (<i>FASLG</i>)
APECED (<i>APS-1</i>), autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy (<i>AIRE</i>)
CARD11 gain of function (<i>GOF</i>) mutations (<i>CARD11</i>)
CD25 deficiency (<i>IL2RA</i>)
CD27 deficiency (<i>CD27</i>)
Chediak-Higashi syndrome (<i>LYST</i>)
FADD deficiency (<i>FADD</i>)
Griscelli syndrome, type2 (<i>RAB27A</i>)
Hermansky-Pudlak syndrome type 2 (<i>AP3B1</i>)
HLH with unknown or unlisted genetic cause
IL-10 deficiency
IL-10Ra deficiency (<i>IL10RA</i>)
IL-10Rb deficiency (<i>IL10RB</i>)
Immune dysregulation with autoimmunity due to uncertain or unlisted cause
IPEX (<i>FOXP3</i>)
ITCH deficiency (<i>ITCH</i>)
ITK deficiency (<i>ITK</i>)
Perforin deficiency (<i>FHL2</i>) (<i>PRF1</i>)
PRKCDelta deficiency

RNASEH2A deficiency, AGS4 (<i>RNASEH2A</i>)
RNASEH2B deficiency, AGS2 (<i>RNASEH2B</i>)
RNASEH2C deficiency, AGS3 (<i>RNASEH2C</i>)
SAMHD1 deficiency, AGS5 (<i>SAMHD1</i>)
SH2D1A deficiency (<i>XLP1</i>) (<i>SH2D1A</i>)
Spondyloenchondro-dysplasia with immune dysregulation (<i>SPENCD</i>) (<i>ACP5</i>)
STXBP2 / Munc18-2 deficiency (<i>FHL5</i>) (<i>STXBP2</i>)
Syntaxin 11 deficiency, (<i>FHL4</i>) (<i>STX11</i>)
UNC13D / Munc13-4 deficiency (<i>FHL3</i>) (<i>UNC13D</i>)
XIAP deficiency (<i>XLP2</i>) (<i>XIAP</i>)(<i>BIRC4</i>)
Other_Diseases of immune dysregulation
Autosomal recessive CGD – p22 phox deficiency (<i>CYBA</i>)
Autosomal recessive CGD – p40 phox deficiency (<i>NCF4</i>)
Autosomal recessive CGD – p47 phox deficiency
Autosomal recessive CGD – p67 phox deficiency (<i>NCF2</i>)
b-actin deficiency (<i>ACTB</i>)
Barth Syndrome (<i>TAZ</i>)
CGD, uncertain genetic cause
Clericuzio syndrome Poikiloderma with neutropenia
Cohen syndrome (<i>VPS13B</i>)
Cyclic neutropenia (<i>ELANE</i>)
GATA2 deficiency (<i>GATA2</i>)
Glycogen storage disease type Ib
IFN-g receptor 1 deficiency (<i>IFNGR1</i>)
IFN-g receptor 2 deficiency (<i>IFNGR2</i>)
IL-12 and IL-23 receptor b1 chain deficiency (<i>IL-12RB1</i>)
IL-12p40 deficiency (<i>IL-12B</i>)
IRF 8-deficiency (AR form) (<i>IRF8</i>)
IRF8-deficiency (AD form) (<i>IRF8</i>)
ISG15
Leukocyte adhesion deficiency type 2 (<i>LAD2</i>)
Leukocyte adhesion deficiency type 3 (<i>LAD3</i>) (<i>FERMT3</i>)
Leukocyte adhesion deficiency type 1 (<i>LAD1</i>) (<i>ITGB2</i>)
Localized juvenile Periodontitis (<i>FPR1</i>)
Macrophage gp91 phox deficiency (<i>CYBB</i>)
Neutropenia, due to uncertain or unlisted cause
P14/LAMTOR2 deficiency (<i>LAMTOR2</i>)
Papillon-Lefèvre Syndrome (<i>CTSC</i>)
Pulmonary alveolar proteinosis
Rac 2 deficiency (<i>RAC2</i>)
SCN2 (GFI 1 deficiency) (<i>GFI1</i>)
SCN3 (Kostmann Disease) (<i>HAX1</i>)
SCN4 (G6PC3 deficiency) (<i>G6PC3</i>)
SCN5
Severe congenital neutropenia 1 (<i>ELANE</i>)
Shwachman-Diamond syndrome (<i>SBD5</i>)
Specific granule deficiency (<i>CEBPE</i>)

STAT1 deficiency (AD form) (<i>STAT1</i>)
Susceptibility to mycobacteria due to uncertain or unlisted cause
VPS45 deficiency (Severe congenital neutropenia with myelofibrosis)
X-linked chronic granulomatous disease (<i>CYBB</i>)
X-linked neutropenia/ myelodysplasia (<i>WAS</i>)
Other_Congenital defects of phagocyte number, function, or both
ACT1 deficiency
CARD9 deficiency
CD16 deficiency
Chronic mucocutaneous candidiasis of uncertain or unlisted cause
EDA-ID, autosomal-dominant (<i>IKBA</i>)
EDA-ID, X-linked (NEMO deficiency) (<i>IKBKG</i>)
EVER1 deficiency (<i>EVER1</i>)
EVER2 deficiency (<i>EVER2</i>)
HOIL1 deficiency
IL-17F deficiency (<i>IL17F</i>)
IL-17RA deficiency (<i>IL17RA</i>)
IRAK-4 deficiency (<i>IRAK4</i>)
Isolated congenital asplenia (ICA) (<i>RPSA</i>)
MyD88 deficiency (<i>MYD88</i>)
NK cell deficiency not specified
STAT1 gain-of-function (<i>STAT1</i>)
STAT2 deficiency (<i>STAT2</i>)
STAT3 gain of function (autoimmunity) (<i>STAT3</i>)
TBK1 deficiency
TLR3 deficiency (<i>TLR3</i>)
TRAF3 deficiency (<i>TRAF3</i>)
TRIF deficiency
UNC93B1 deficiency (<i>UNC93B1</i>)
WHIM (Warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) (<i>CXCR4</i>)
Other_Defects in innate immunity
3MC syndrome COLEC11 deficiency (<i>COLEC11</i>)
C1 inhibitor deficiency (<i>SERPING1</i>)
C1q deficiency (<i>C1QA</i> , <i>C1QB</i> , <i>C1QC</i>)
C1r deficiency (<i>C1R</i>)
C1s deficiency (<i>C1S</i>)
C2 deficiency (<i>C2</i>)
C3 deficiency
C4 deficiency (<i>C4A</i> , <i>C4B</i>)
C5 deficiency (<i>C5</i>)
C6 deficiency (<i>C6</i>)
C7 deficiency
C8 a-g deficiency (<i>C8A</i>)
C8b deficiency (<i>C8B</i>)
C9 deficiency
Complement Receptor 2 (CR2) deficiency (<i>CR2</i>)

Complement Receptor 3 (CR3) deficiency (<i>ITGB2</i>)
Factor B (<i>CFB</i>)
Factor D deficiency (<i>CFD</i>)
Factor H deficiency (<i>CFH</i>)
Factor H –related protein deficiencies (<i>CFHR1</i> , <i>CFHR3</i> , <i>CFHR5</i>)
Factor I deficiency (<i>CFI</i>)
Ficolin 3 deficiency (<i>FCN3</i>)
MASP1 deficiency
MASP2 deficiency (<i>MASP2</i>)
Membrane Attack Complex Inhibitor (CD59) deficiency
Membrane Cofactor Protein (CD46) deficiency
Properdin deficiency (<i>CFP</i>)
Thrombomodulin (<i>THBD</i>)
Other_Complement deficiencies