

# 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)

## Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Mass Spectrometry. Part III:

- Carnitine uptake deficiency (CUD)
- Short-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency (SCADD)
- Very long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD)

### Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



# 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)

## Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Mass Spectrometry. Part III:

- Carnitine uptake deficiency (CUD)
- Short-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency (SCADD)
- Very long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD)

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

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) / Paula Cantero Muñoz, Gerardo Atienza Merino. – Santiago de Compostela: Agencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.

1 archivo pdf. – (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO MSSSI: 680-15-047-9

Dep. Legal: C 409/2015

1. Cribado neonatal. 2. Errores congénitos del metabolismo. 3. Espectrometría de masas en tándem. I. Agencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t) II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Dirección: Marisa López-García.

Autoría: Paula Cantero Muñoz, Gerardo Atienza Merino.

Documentalista: Beatriz Casal Acción.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. 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). Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia agradece a **Dña. Elena Dulín Íñiguez**, del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, responsable del Laboratorio de cribado neonatal de la Comunidad de Madrid, a **Dña. Teresa Pàmpol Ros**, de la Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-Institut de Bioquímica Clínica, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, y a **Dña. Raquel Zubizarreta Alberdi** y a **D. Ramón Vizoso Villares** del Servicio de Programas Poblacionales de Cribado de la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

**Declaración de intereses:** los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t), sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: Enero 2015

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Consellería de Sanidade  
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

NIPO MSSSI: 680-15-047-9

Dep. Legal: C 409/2015

Contacto: avalia-t@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S.A.

# 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)

## Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Mass Spectrometry. Part III:

- Carnitine uptake deficiency (CUD)
- Short-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency (SCADD)
- Very long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD)

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



# Índice

<b>Lista de abreviaturas</b> . . . . .	9
<b>Lista de tablas y figuras</b> . . . . .	11
<b>Resumen</b> . . . . .	13
<b>Summary</b> . . . . .	21
<b>1 Justificación</b> . . . . .	29
<b>2 Objetivos</b> . . . . .	31
<b>3 Metodología</b> . . . . .	33
3.1 Revisión de la literatura . . . . .	33
3.2 Criterios de selección de los artículos . . . . .	35
3.3 Extracción de datos, síntesis y clasificación de los estudios . . . . .	35
<b>4 Deficiencia primaria de carnitina</b> . . . . .	37
4.1 Características de la enfermedad . . . . .	37
4.2 Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad . . . . .	48
<b>5 Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta</b> . . . . .	63
5.1 Características de la enfermedad . . . . .	63
5.2 Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad . . . . .	72
<b>6 Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga</b> . . . . .	85
6.1 Características de la enfermedad . . . . .	85
6.2 Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad . . . . .	96
<b>7 Conclusiones finales</b> . . . . .	113
<b>8 Bibliografía</b> . . . . .	121
<b>9 Anexos</b> . . . . .	135
Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica . . . . .	135
Anexo 2. Niveles de evidencia de los estudios . . . . .	149
Anexo 3. Tablas de evidencia . . . . .	150





# Lista de abreviaturas

**%FP:** Porcentaje de Falsos Positivos

**AC:** Acilcarnitinas

**C0:** Carnitina Libre

**C2:** Acetilcarnitina

**C4:** Butirilcarnitina

**C12:** Dodecanoilcarnitina (lauroil-)

**C14:** Tetradecanoilcarnitina (miristoil-)

**C16:** Hexadecanoilcarnitina (palmitoil-)

**C18:** Octadecanoilcarnitina (esteraril-)

**C12:1:** Dodecenoilcarnitina

**C14:1:** Tetradecenoilcarnitina (miristoleil-)

**C14:2:** Tetradecadienoilcarnitina (miristodienoil-)

**C16:1:** Hexadecenoilcarnitina

**C18:1:** Octadecenoilcarnitina (oleil-)

**CC.AA.:** Comunidades Autónomas

**CIE-10:** Clasificación Internacional de Enfermedades

**CUD:** *Carnitine uptake deficiency*

**DARE:** *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*

**ECM:** Errores Congénitos del Metabolismo

**EE.UU.:** Estados Unidos de América

**EMA:** Ácido etilmalónico (*ethylmalonic acid*)

**Esp.:** Especificidad

**FN:** Falsos Negativos

**FP:** Falsos Positivos

**HTA:** *Health Technology Assessment*

**IBDH:** Deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa

**IME:** Índice Médico Español

**LCAD:** *Long chain Acyl-CoA dehidrogenase*

**LC-MS/MS:** Cromatografía Líquida Acoplada a MS/MS

**Mesh:** *Medical Subject Headings*

**MS:** Ácido metilsuccínico

**MS/MS:** Espectrometría de masas en tándem

**NHSEED:** *National Health Service Economic Evaluation Database*

**OMIM:** *Online Mendelian Inheritance in Man*

**RN:** Recién Nacido

**SCADD:** *Short chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency*

**Sens.:** Sensibilidad

**SIGN:** *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

**SNOMED CT:** *Systematized Nomenclature of Medicine – Clinical Terms*

**VLCADD:** *Very long chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency*

**VN:** Verdaderos Negativos

**VP:** Verdaderos Positivos

**VPN:** Valor Predictivo Negativo

**VPP:** Valor Predictivo Positivo

# Lista de tablas y figuras

## Tablas

Tabla 1.	Criterios de inclusión y exclusión de estudios. . . . .	35
Tabla 2.	CUD: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS. . . . .	43
Tabla 3.	CUD: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento. . . . .	49
Tabla 4.	CUD: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado. . . . .	50
Tabla 5.	CUD: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos. . . . .	52
Tabla 6.	CUD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I). . . . .	55
Tabla 7.	CUD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II). . . . .	56
Tabla 8.	SCADD: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS. . . . .	70
Tabla 9.	SCADD: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento. . . . .	73
Tabla 10.	SCADD: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado. . . . .	75
Tabla 11.	SCADD: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos. . . . .	77
Tabla 12.	SCADD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I). . . . .	80
Tabla 13.	SCADD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II). . . . .	81
Tabla 14.	VLCADD: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS. . . . .	92
Tabla 15.	VLCADD: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento. . . . .	97
Tabla 16.	VLCADD: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado. . . . .	99
Tabla 17.	VLCADD: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos. . . . .	101
Tabla 18.	VLCADD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I). . . . .	104
Tabla 19.	VLCADD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II). . . . .	106

## Figuras

Figura 1.	Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión. . . . .	34
-----------	---	----



# Resumen

**Introducción:** Los programas de cribado neonatal tienen como objetivo la identificación presintomática y el tratamiento precoz de trastornos congénitos tratables, para reducir la morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas a esas enfermedades. Estos programas deben garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos de la población diana, con la correcta información a los padres para la ayuda a la toma de decisiones. La introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) ha supuesto un cambio radical en los programas de cribado neonatal de enfermedades hereditarias del metabolismo ya que, con un único procedimiento analítico, se puede detectar un elevado número de marcadores relacionados con enfermedades metabólicas hereditarias, en comparación con los métodos convencionales. No obstante, no se debe iniciar el cribado neonatal de una enfermedad si las ventajas de la detección precoz para el neonato no están claramente definidas y sin que haya garantías de un adecuado diagnóstico, seguimiento y tratamiento para todos los niños detectados por parte del sistema sanitario asistencial.

**Objetivos:** Evaluar la efectividad clínica del cribado neonatal de las siguientes patologías: deficiencia primaria de carnitina (CUD) y deficiencias de Acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta (SCADD) y de cadena muy larga (VLCADD).

**Métodos:** Revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos biomédicas (*Medline, Embase, Cochrane Library Plus, HTA, DARE, NHSEED, ISI Web of Science* e *IME*, entre otras). Se emplearon dos estrategias de búsqueda, una centrada en la epidemiología, historia natural, morbilidad, mortalidad, diagnóstico y tratamiento sin limitación temporal, y la otra centrada en el cribado de cada enfermedad. Para recuperar todas aquellas revisiones sistemáticas e informes de evaluación existentes sobre programas de cribado de errores congénitos del metabolismo, se realizó una actualización de las búsquedas bibliográficas de los informes previos de avalia-t hasta abril de 2014. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se realizó una selección de estudios mediante una serie de criterios de inclusión/exclusión. Posteriormente se realizó también una revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

**Resultados y discusión:** Los errores congénitos del metabolismo son patologías de gran complejidad etiológica, diagnóstica y pronóstica, generalmente de carácter crónico y progresivo y que frecuentemente presentan una

elevada morbimortalidad y un alto grado de discapacidad. La prueba de cribado de estas tres enfermedades consiste en la obtención y análisis de una muestra de sangre del talón (y en ocasiones también de orina). La obtención de la muestra es segura y sencilla, mientras que el proceso analítico es complejo y conlleva una previa puesta a punto de la metodología y el establecimiento de un protocolo de cribado: marcadores primarios y secundarios que se van a utilizar, puntos de corte específicos para cada población y laboratorio, entre otros. El protocolo de cribado condicionará la sensibilidad y especificidad de la prueba.

**Deficiencia primaria de carnitina:** es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva causada por una mutación en el gen *SLC22A5* que codifica el transportador de carnitina OCTN2 y cuya alteración afecta al metabolismo energético. Se estima que la incidencia mundial es de 1:100 000 nacimientos, mostrando España una incidencia para el periodo 2001-2012 de un caso por cada 79 507 recién nacidos (RN). La clínica abarca desde pacientes asintomáticos hasta otros con cardiomiopatía asociada a debilidad muscular, hepatopatía e hipoglucemia, típica en los episodios agudos, con encefalopatía, coma y muerte. Las formas de presentación más comunes debutan en la lactancia (metabólica/hepática) y en la primera infancia (miopática/cardíaca). La presentación más grave tiene lugar durante la lactancia, a menudo asociada al ayuno o a procesos febriles, con hipoglucemia hipotónica y crisis metabólicas que pueden provocar daños cerebrales o retraso mental. Sin tratamiento evoluciona a convulsiones, coma y muerte. La forma de presentación en la primera infancia cursa principalmente con manifestaciones cardíacas que pueden ser fatales si no se tratan adecuadamente. Los adultos pueden ser asintomáticos o presentar síntomas menores, como debilidad o fatiga. El cribado de los pacientes con CUD se basa en el estudio del nivel de carnitina libre (C0) en sangre seca impregnada en papel mediante MS/MS. Para la confirmación diagnóstica se realiza la cuantificación de C0 y de acilcarnitinas (AC) en sangre o suero mediante MS/MS, el estudio enzimático del transporte de carnitina en linfocitos o fibroblastos cultivados y el análisis molecular, que permite el consejo genético y el diagnóstico prenatal. El objetivo del tratamiento es mantener normales los niveles plasmáticos de carnitina y evitar la hipoglucemia y los periodos de ayuno. El tratamiento se basa en una dieta fraccionada rica en carbohidratos y restricción de grasas y de triglicéridos en combinación con la administración de suplementos orales de L-carnitina cuya eficacia ya ha sido probada. Su pronóstico a largo plazo es muy favorable con desarrollo normal en la medida en la que los pacientes mantienen una buena adhesión al mismo. La sensibilidad y el VPN fueron del 100% en todos los estudios excepto en uno, debido a la obtención de un resultado FN. La especificidad se situó en todos los casos próxima al 100%

y el VPP obtuvo un valor global del 12% aunque fue muy variable, desde el 1,15% hasta el 64,7% debido a la obtención de FP. En la etapa intrauterina la carnitina se transfiere al feto a través de la placenta, por lo que tras el parto el nivel de carnitina en el RN puede ser un reflejo del de su madre. El 4,6% del total de FP se debieron a disminuciones transitorias de la concentración de C0 que realmente fueron reflejo del déficit materno. Con el fin de reducir el número de FP algunos programas de cribado consideran de mayor utilidad añadir, a la determinación de la concentración plasmática de C0, la disminución del perfil global de acilcarnitinas y su escasa reabsorción urinaria como parte de la prueba inicial de cribado o como marcador adicional en la misma muestra de sangre seca impregnada en papel, pero debido a la ausencia de datos no ha sido posible evaluar su efecto. Únicamente se observó un FN lo que refleja la elevada sensibilidad y VPN de la prueba. A pesar de que la evidencia sobre los beneficios del cribado es de baja calidad, prácticamente todos los casos detectados en los estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión estaban asintomáticos y no presentaron ninguna descompensación metabólica o alteración cardíaca tras el inicio del tratamiento, observando un crecimiento normal. Únicamente se detectó un caso que debutó antes de la realización de la prueba que desarrolló un importante retraso en el desarrollo. Sin embargo, al no existir una clara relación fenotipo-genotipo es muy difícil predecir que pacientes realmente desarrollarán la enfermedad. A pesar de que muchos programas de cribado comienzan tratamiento una vez confirmado el diagnóstico de CUD, se desconoce el resultado que hubiesen obtenido estos RN si no hubiesen sido tratados. Entre los beneficios de su cribado destaca la reducción de la morbilidad, y como beneficio indirecto, el cribado complementario de familiares, especialmente los casos maternos.

**Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta:** es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva causada por el déficit del enzima Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD), que interviene en la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos catalizando la deshidrogenación de los ácidos grasos de cadena corta (4-6 átomos de carbono). La SCADD se considera una enfermedad multifactorial y poligénica y se cree que la presencia de dos polimorfismos muy frecuentes en la población general, el 511C>T y el 625G>A, son un factor de susceptibilidad que requieren la presencia de otros factores genéticos y ambientales. La incidencia del déficit de SCAD es desconocida, si bien en los programas de cribado se ha visto que podría afectar a uno de cada 40 000-100 000 RN y se estima una incidencia mundial de un caso por cada 58 035 RN. No se tienen datos fidedignos de su prevalencia. Este déficit puede presentarse en las primeras semanas de vida (neonatal generalizada) con anomalías en el tono

muscular, hipoglucemia y vómitos, aunque la mayoría de los casos se presentan de manera progresiva antes de los 5 años de edad con hipotonía y retraso en el desarrollo. También existe la forma de presentación adulta (localizada) que afecta principalmente a los músculos tras un esfuerzo físico intenso, ocasionando problemas musculares, como dolor, debilidad o miopatía crónica. En la mayoría de los casos los individuos son asintomáticos y presentan buen estado de salud, por lo que se cuestiona su relevancia clínica. Países como Alemania, Reino Unido, Holanda, Dinamarca o Australia excluyen la SCADD de sus paneles de cribado por su escasa relevancia clínica y por no considerar su detección precoz clínicamente útil. El diagnóstico se basa en la elevación, durante las descompensaciones metabólicas, de la concentración plasmática de butirilcarnitina (C4) y/o del ácido etilmalónico (EMA) y derivados en orina, mientras que la concentración plasmática de carnitina (C0) generalmente es normal. Para la confirmación diagnóstica se realiza la cuantificación de ácidos orgánicos en orina, la cuantificación de acilcarnitinas en plasma, la determinación de la actividad enzimática en biopsia muscular o en fibroblastos de piel cultivados y el estudio del gen, cuya información es muy relevante para el consejo genético y el diagnóstico prenatal. La elevación de la concentración plasmática y urinaria de C4 y/o de EMA, respectivamente, son características de la SCADD pero no diagnósticas por lo que es necesario su diagnóstico diferencial. La necesidad de tratamiento es cuestionable ya que la mayoría de los casos diagnosticados son asintomáticos y existe incertidumbre sobre la eficacia del mismo en la prevención de las manifestaciones de la enfermedad. Tampoco existe un claro consenso sobre las recomendaciones del tratamiento dietético o la suplementación con carnitina y/o riboflavina. A largo plazo el tratamiento no mejora de forma significativa la evolución clínica y, en general, los síntomas suelen mejorar con la edad. El cribado de la enfermedad se realiza mediante MS/MS en muestras de sangre seca impregnadas en papel, en las que se detectan concentraciones elevadas de C4. La determinación exclusiva de la concentración de C4 por MS/MS no discrimina entre la SCADD y la IBDH, mejorando la capacidad discriminatoria la inclusión de la concentración de EMA y/o MS y/o diferentes cocientes basados en C4. La sensibilidad y el VPN fueron del 100% en todos los estudios excepto en uno, debido a la obtención de 3 FN. La especificidad fue próxima al 100% y el VPP global fue del 15,8% aunque muy variable, debido a la obtención de FP. Para el conjunto de estudios el porcentaje de falsos positivos fue del 0,013% mayoritariamente debidos a la determinación exclusiva de la concentración de C4. Se observaron 4 FN procedentes de dos estudios, que pudieron ser debidos al elevado punto de corte para la C4 o, al retraso en el momento de la toma de muestra o a las modificaciones del método analítico realizadas a lo largo de la experiencia piloto. Los estudios en los que los datos aportan los datos necesarios indican que el 98% de



los casos fueron asintomáticos en el momento del diagnóstico y, aunque no todos recibieron tratamiento, presentaron un desarrollo normal. Los beneficios del cribado son principalmente de tipo social y familiar, destacando la disminución de la ansiedad familiar y el consejo genético.

**Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga:** es una enfermedad de herencia autosómica recesiva causada por la deficiencia o disfunción del enzima Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD), que interviene en la primera de las cuatro etapas de las que consta la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y que es específica para los de 14 a 20 átomos de carbono. Se estima que la incidencia mundial es de 1:50 000-120 000 nacimientos, mostrando España una incidencia de 1:147 655 con la confirmación de 7 casos para el periodo 2001-2012. Se desconoce su prevalencia exacta. La clínica aparece generalmente en el periodo neonatal (50%) o en la infancia (30%), siendo esta forma de presentación más grave y letal que la de la adolescencia o edad adulta (20%). Se han descrito tres fenotipos de diferente gravedad y edad de inicio: forma neonatal (miopática con fallo multiorgánico) que se caracteriza por un inicio precoz y cursa con cardiomiopatía, derrame pericárdico y arritmias, hipotonía, hepatomegalia e hipoglucemia intermitente. Sin tratamiento, la mortalidad es elevada y suele producirse antes del primer año de vida; forma infantil (hepática con hipoglucemia hipocetósica), es más moderada, no produce alteraciones cardíacas y presenta menor mortalidad. Se caracteriza por desarrollar hipoglucemia hipocetósica inducida por el ayuno o por procesos infecciosos, encefalopatía y hepatomegalia; forma adolescente o adulta (miopática tardía), que aparece de forma progresiva a partir de los 10 años de edad y es inducida por el ejercicio, el ayuno o el estrés. Cursa con fatiga muscular, rabdomiolisis intermitente, calambres musculares y/o dolor e intolerancia al ejercicio. El diagnóstico se realiza mediante el estudio del nivel plasmático de ácidos grasos libres y de acilcarnitinas específicas (C14:1, C14:2 y C14) y el estudio en orina de ácidos orgánicos que muestra un perfil característico de ácidos dicarboxílicos y 3-hidroxicarboxílicos, de la ausencia o disminución de cetonas y de la presencia de mioglobina. Para la confirmación diagnóstica se realiza la determinación de ácidos orgánicos en orina, la cuantificación de acilcarnitinas en plasma, la determinación de la actividad VLCAD en fibroblastos, linfocitos o tejidos y el análisis molecular. El tratamiento es común a otros defectos de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos y se centra en prevenir y controlar los episodios agudos. Las medidas preventivas consisten en evitar la hipoglucemia mediante la prevención del ayuno prolongado en situaciones de estrés o procesos infecciosos asegurando una dieta fraccionada rica en carbohidratos y la restricción de triglicéridos de cadena larga. Como recomendaciones adicionales se incluyen, la suplementación de triglicéridos de cadena media y la

suplementación de L-carnitina. El cribado de la enfermedad se realiza mediante MS/MS en muestras de sangre seca impregnadas en papel, en las que se detectan concentraciones elevadas de C14:1, de C14 y/o C14:2. Algunos programas de cribado utilizan como marcadores adicionales los niveles de C12:1, de C16 o C16:1, de C18:1 o cocientes basados en C14:1 (C14:1/C12:1 o C14:1/C16). La sensibilidad fue del 100% en todos los estudios excepto en uno que se redujo al 75% debido a la obtención de 1FN. La especificidad y el VPN se situaron muy próximos al 100% y el VPP fue muy variable, oscilando entre el 3% y el 84% debido a la obtención de falsos positivos. Para el conjunto de estudios el porcentaje de FP fue del 0,003%, observándose que los programas que obtuvieron los mayores porcentajes de FP y por tanto menores VPP fueron aquellos que utilizaron únicamente como marcador la concentración de C14:1 o C14, y cómo la evaluación conjunta con combinaciones específicas de marcadores mejoró la eficacia de la prueba. Únicamente se observó un FN lo que refleja la elevada sensibilidad y VPN de la prueba. A pesar de que la evidencia sobre los beneficios del cribado es de baja calidad, prácticamente todos los casos detectados en los estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión estaban asintomáticos y no presentaron ninguna descompensación metabólica o alteración cardíaca tras el inicio del tratamiento, observando un crecimiento normal. Se detectaron tres casos que debutaron antes de la realización de la prueba. Dos de ellos fueron tratados con éxito y presentaron un desarrollo normal, y uno falleció a causa de una descompensación metabólica aguda a los dos días de vida. El tratamiento parece revertir los síntomas tanto en los pacientes cribados como en los no cribados, aunque se apunta a que el inicio temprano del tratamiento entre los pacientes detectados por cribado neonatal reduce la morbi-mortalidad comparado con los que se diagnostican mediante clínica. Sin embargo, no es posible asegurar que el tratamiento preventivo impida la aparición de síntomas de por vida y se desconoce la evolución que hubiesen tenido los pacientes cribados asintomáticos si no hubiesen sido tratados.

### **Conclusiones:**

- La evidencia sobre la efectividad de los programas de cribado de los errores congénitos del metabolismo evaluados en esta revisión es de baja calidad metodológica y se basa en estudios de carácter observacional y en ocasiones de programas piloto, proporcionando sólo en algunos casos evidencias directas.
- La deficiencia primaria de carnitina (CUD) presenta un periodo de latencia suficiente como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado. Sin embargo, no se conoce con

exactitud la historia natural de la enfermedad ya que no existe una clara relación genotipo-fenotipo, por lo que es muy complejo predecir qué porcentaje de pacientes realmente desarrollarán la enfermedad. Además y a pesar de disponer de un tratamiento eficaz, no existe un claro consenso sobre si la instauración del tratamiento en la fase de latencia sea más efectiva que en la fase sintomática.

- La deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCADD) no cumple algunos de los principales requisitos de implantación: enfermedad grave o importante problema de salud, clara definición de los criterios diagnósticos o claro conocimiento de la historia natural de la enfermedad. Además, la evidencia sobre la utilidad del cribado neonatal de la SCADD mediante MS/MS es insuficiente.
- La deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) dispone de un periodo de latencia suficiente para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado, sin embargo, existen dudas sobre la fiabilidad de la prueba de cribado y de la mayor eficacia de la intervención terapéutica al ser aplicada en la fase de latencia que en la fase sintomática.
- Antes de la puesta en marcha de un programa de cribado es necesario establecer un protocolo adecuado que maximice la sensibilidad y especificidad de la prueba, en el que se detalle entre otros, los marcadores primarios y secundarios que se van a utilizar o los puntos de corte para cada población y laboratorio.
- Por último, es necesario el establecimiento de unos sistemas de información basados en resultados pertinentes, relevantes y fiables que permitan evaluar si las actividades o procesos desarrollados dentro de un programa de cribado se ajustan a las necesidades de salud, tanto desde la perspectiva de la población como del sistema sanitario. Esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de objetivos, el establecimiento de prioridades y para la toma de decisiones.



# Summary

**Introduction:** the goal of newborn screening programmes is to ensure presymptomatic identification and early treatment of treatable congenital disorders, in order to reduce morbidity-mortality and possible disabilities associated with these diseases. Such programmes should guarantee equitable and universal access for all newborns in the target population, and provide accurate information to parents so as to help them with their decision-making. The introduction of tandem mass spectrometry (MS/MS) marks a radical change in the screening of metabolic diseases because, in contrast to conventional methods, a high number of analytes associated with metabolic diseases can be detected by just one analytical procedure. Even so, newborn screening should not be initiated, unless the advantages to the newborn of early detection have been clearly defined and guarantees are in place to ensure appropriate diagnosis, follow-up and treatment of all children detected by the health-care system.

**Objectives:** to assess the clinical effectiveness of newborn screening of the following disorders: carnitine uptake deficiency (CUD), short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (SCADD) and very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD).

**Methods:** systematic literature review of the principal biomedical databases (Medline, Embase, Cochrane Library Plus, HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (NHS Economic Evaluation Database), ISI Web of Science and Índice Médico Español (*IME*), among others). Two search strategies were used, one -with no time limit- centred on epidemiology, natural history, morbidity, mortality, diagnosis and treatment, and the other centred on the screening of each disease. To retrieve all existing systematic reviews and assessment reports on inborn errors of metabolism screening programmes, we updated the bibliographic search of the *avalía-t* reports until April 2014. After reading the abstracts of the resulting papers, studies that met the pre-established inclusion/exclusion criteria were selected. Subsequently, this procedure was completed by a manual review of the bibliographic references cited in the papers selected.

**Results and discussion:** inborn errors of metabolism are disorders of great aetiological, diagnostic and prognostic complexity, which are generally of a chronic and progressive nature and often present with an elevated morbidity-mortality and high degree of impairment. The screening test of these three

diseases consists of the collection and analysis of a blood sample obtained by heel prick (and, sometimes, also of urine). Whereas obtaining the sample is safe and simple, the analytical process is complex and entails the previous fine tuning of the methodology and the establishment of a screening protocol defining, among others, the analytes to be used and the specific cut-off points for each population and laboratory. The screening protocol will determine the test's sensitivity and specificity.

**Carnitine uptake deficiency (CUD)** is an autosomal recessive inherited disorder caused by a mutation in the *SLC22A5* gene which encodes the carnitine transporter *OCTN2* and whose alteration affects energy metabolism. Estimated world-wide incidence is 1:100 000 births, with Spain registering an incidence of one case per 79 507 newborns (NBs) across the period 2001-2012. The clinical manifestations can vary widely from asymptomatic patients to others with cardiomyopathy linked to muscle weakness, liver disease and hypoglycaemia, typical in acute episodes, with encephalopathy, coma and death. The most common forms of presentation are seen during infancy (metabolic/hepatic) and early childhood (myopathic/cardiac). The most severe presentation takes place in the breastfeeding stage, often associated with fasting or febrile processes, with hypoketotic hypoglycaemia and metabolic crises that can cause brain damage or mental retardation. Without treatment, the disease progresses to convulsions, coma and death. The early childhood presentation is principally characterised by cardiac manifestations which can prove fatal if not adequately treated. Adults may be asymptomatic or present with mild symptoms, such as weakness or fatigue. CUD can be detected in newborns by measuring free carnitine levels (C0) in dried blood spot by MS/MS. Diagnosis is confirmed by quantitation of C0 and acylcarnitines (AC) with MS/MS, enzymatic study of carnitine transport in lymphocytes or cultured fibroblasts and molecular analysis, which allow for genetic counselling and prenatal diagnosis. The goal of treatment is to maintain plasma carnitine levels normal, and prevent hypoglycaemia and periods of fasting. Treatment is based on a fractional carbohydrate-rich diet and restriction of fats and tryglicerides, in combination with the administration of oral L-carnitine supplements of proven efficacy. Long-term prognosis is very favourable, with normal development as long as patient adherence to the regimen is good. Sensitivity and negative predictive value (NPV) were 100% in all studies but one, owing to the presence a false negative (FN) result. Specificity was close on 100% in all cases and, though the global positive predictive value (PPV) was 12%, it varied widely, ranging from 1.15% to 64.7% due to the presence of false positive (FP) results. During the intrauterine life, carnitine is transferred across the placenta to the fetus, so shortly after birth, the infant's carnitine level may actually be a reflection

of the mother's. Indeed, 4.6% of all FPs were due to transitory decreases in C0 concentration, which were really a reflection of maternal deficit. To reduce the number of FPs, some screening programmes, in addition to determining plasma C0 concentrations, regard it as highly useful to include the decrease in global acylcarnitine profiles and their low urinary reabsorption as part of the initial screening test or as an additional marker in the same dried blood spot. Owing, however, to the absence of data, the effect of this could not be assessed. Only one FN was observed, reflecting the test's high sensitivity and NPV. Despite the fact that evidence of the benefits of screening was of low quality, practically all the cases detected in the studies and screening programmes included in this review were asymptomatic and presented with no metabolic decompensations or cardiac alterations after the start of treatment, with normal growth being reported. Only one case with onset after performance of the test was detected, and it was characterised by major developmental delay. However, the absence of a clear phenotype-genotype relationship means that it is extremely difficult to predict which patients will really develop the disease. Despite the fact that many screening programmes initiate treatment once diagnosis of CUD has been confirmed, there is no way of knowing the outcome that these NBs would have had, if they had not been treated. The benefits of screening primarily include a reduction in morbidity and, by way of an indirect benefit, the complementary screening of relatives in general and maternal cases in particular.

**Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (SCADD)** is a genetic disorder inherited in an autosomal recessive manner, caused by deficiency of short-chain acyl-CoA dehydrogenase, which intervenes in mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation by catalysing the dehydrogenation of short-chain fatty acids (4-6 atoms of carbon). SCAD deficiency is considered to be a multifactorial, polygenic disease, and the presence of two polymorphisms that are very frequent in the general population, namely 511C>T and 625G>A, is thought to be a susceptibility factor which requires the presence of other genetic and environmental factors. While the incidence of SCAD deficiency is unknown, screening programmes have shown that it might affect one per 40 000-100 000 NBs, with an estimated world-wide incidence of one case per 58 035 NBs. There are no reliable data on this disorder's prevalence. SCAD deficiency can present in the first weeks of life (generalised neonatal), with muscle tone abnormalities, hypoglycaemia and vomiting, though the majority of cases appear progressively before 5 years of age, with hypotonia and developmental delay. There is also an adulthood presentation (localised) which mainly affects the muscles after intense physical effort, causing muscular problems such as pain, weakness or chronic myopathy. In most cases, individuals are asymptomatic and display a good health status,

thus raising questions about the test's clinical relevance. Countries such as Germany, the United Kingdom, Holland, Denmark and Australia exclude SCAD deficiency from their screening panels, due to its negligible clinical relevance and the fact that its early detection is not regarded as clinically useful. Diagnosis is based on elevation, during metabolic decompensations, of butyrylcarnitine (C4) concentrations in plasma and/or ethylmalonic acid (EMA) and derivatives in urine, whereas plasma carnitine (C0) concentration is generally normal. Diagnosis is confirmed by urinary organic acid analysis, quantitation of acylcarnitines in plasma, determination of enzymatic activity in muscle biopsies or cultured skin fibroblasts, and genetic studies, which allow for genetic counselling and prenatal diagnosis. Elevation of plasma and urine C4 and/or EMA concentrations respectively are characteristics of but not diagnostic criteria for SCAD deficiency, and so differential diagnosis is necessary. The need for treatment is questionable, since most of the cases diagnosed are asymptomatic and uncertainty surrounds the treatment's effectiveness in terms of preventing disease manifestations. Similarly, there is no clear consensus on the recommendations for dietary treatment or supplementation with carnitine and/or riboflavin. In the long term, treatment does not significantly improve clinical evolution, and symptoms generally tend to improve with age. Disease screening is performed by MS/MS using dried blood spot, in which elevated concentrations of C4 are detected. Since exclusive determination of C4 concentration by MS/MS does not discriminate between SCADD and isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency, discriminatory capacity is enhanced by inclusion of EMA concentrations, MS and/or different C4-based ratios. Sensitivity and NPV were 100% in all studies but one, due to the presence of 3 FNs. Specificity was close on 100%, and the overall PPV was 15.8%, though it proved very variable owing to the presence of FPs. The percentage of false positives was 0.013% for all studies as a whole, due mainly to exclusive determination of C4 concentration. There were 4 FNs in two studies, which might have been due to the high C4 cut-point, delay in taking the specimen, or modifications made to the analytical method over the course of the pilot project. Those studies which furnished pertinent data indicated that 98% of cases were asymptomatic at date of diagnosis and that, while not all of these received treatment, they nevertheless displayed normal development. The benefits of screening are essentially of a social and family nature, with the most important taking the form of reduced family anxiety and genetic counselling.

**Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD)** is a genetic disorder inherited in an autosomal recessive manner, caused by deficiency or dysfunction of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase, which intervenes in the first of the four stages that make up  $\beta$ -oxidation



of mitochondrial fatty acids and is specific to those having 14 to 20 carbon atoms. Estimated world-wide incidence is 1:50 000-120 000 births, with Spain registering an incidence of 1:147 655 and 7 confirmed cases across the period 2001-2012. The disorder's exact prevalence is not known. Clinical signs and symptoms generally appear during the neonatal period (50%) or childhood (30%), with this form of presentation being more severe and lethal than that of adolescence or adulthood (20%). Three phenotypes of differing severity and age of onset have been described. Firstly, there is the neonatal form (myopathic with multiple-organ failure), which is characterised by early onset and has a disease course characterised by cardiomyopathy, pericardial effusion and arrhythmias, hypotonia, hepatomegaly and intermittent hypoglycaemia; without treatment, mortality is high and usually occurs before the first year of life. Secondly, there is the infantile form (hepatic with hypoketotic hypoglycaemia), which is more moderate, does not cause cardiac alterations and displays a lower mortality; it is characterised by development of hypoketotic hypoglycaemia induced by fasting or infectious processes, severe brain dysfunction (encephalopathy) and hepatomegaly. Lastly, there is the adolescent or adulthood form (late-onset myopathic), which appears progressively from 10 years of life onwards and is induced by exercise, fasting or stress; the disease course is marked by muscle fatigue, intermittent rhabdomyolysis, muscle cramps and/or pain and intolerance to exercise. Diagnosis is based on the study of plasma levels of free fatty acids and specific acylcarnitines (C14:1, C14:2 and C14), and of urinary organic acids which show a characteristic profile of dicarboxylic and 3-hydroxycarboxylic acids, absence of or decrease in ketones, and presence of myoglobin. Diagnosis is confirmed by urinary organic acid analysis, quantitation of acylcarnitines in plasma, determination of VLCAD activity in fibroblasts, lymphocytes or tissue, and molecular analysis. The treatment is common to other defects of fatty acid  $\beta$ -oxidation and focuses on preventing and controlling acute episodes. Preventive measures consist of forestalling hypoglycaemia by avoidance of prolonged fasting in situations of stress or infectious processes, and ensuring a fractional carbohydrate-rich diet and restriction of long-chain triglycerides. Additional recommendations include medium-chain triglyceride and L-carnitine supplementation. Disease screening is performed by MS/MS, using dried blood spot in which elevated concentrations of C14:1, C14 and/or C14:2 are detected. Some screening programmes use C12:1, C16 or C16:1, C18:1 levels or C14:1-based ratios (C14:1/C12:1 or C14:1/C16) as additional markers. Sensitivity was 100% in all studies but one, in which it fell to 75% due to the presence of 1 FN. Specificity and NPV were very close to 100% and the PPV was extremely variable, ranging from 3% to 84% due to the presence of false positives. For all studies as a whole, the percentage of FPs was 0.003%: the programmes

which obtained the highest FP percentages and thus the lowest PPVs proved to be those that solely used C14:1 or C14 concentrations as markers, while joint assessment with specific combinations of markers was observed to improve the test's effectiveness. Only one FN was observed, reflecting the test's high sensitivity and NPV. Despite the fact that evidence of the benefits of screening was of low quality, practically all the cases detected in the studies and screening programmes included in this review were asymptomatic and presented with no metabolic decompensations or cardiac alterations after initiation of treatment, with normal growth being reported. Three cases with onset after performance of the test were detected. Two of these were successfully treated and displayed normal development, and one died due to acute metabolic decompensation at two days of life. While treatment appears to reverse the symptoms in screened and unscreened patients alike, it should be noted that, in comparison with patients who are clinically diagnosed, early initiation of treatment in patients detected by newborn screening reduces morbidity and mortality. Nevertheless, it cannot be stated with any degree of assurance that preventive treatment would impede the appearance of symptoms for life, and there is no way of knowing the possible evolution that the screened asymptomatic patients would have had, if they had not been treated.

### **Conclusions:**

- The evidence of the effectiveness of screening programmes of inborn errors of metabolism assessed in this review was of low methodological quality, and was based on observational studies and, in some instances, on pilot programmes, furnishing direct evidence in some cases only.
- Carnitine uptake deficiency (CUD) has a sufficiently long latency period to ensure that a screening programme could achieve the expected benefit. However, the absence of a clear genotype-phenotype relationship means that the disease's natural history is not properly known, thus rendering it extremely difficult to predict precisely what percentage of patients will really develop the disease. Furthermore, despite having an effective treatment available, there is no clear consensus as to whether it would be more effective to introduce treatment in the latency or in the symptomatic stage.
- Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (SCADD) does not meet some of the main requirements for implementation of screening programme, namely, severe disease or important health

problem, clear definition of diagnostic criteria or clear knowledge of the natural history of the disease. Moreover, there is insufficient evidence of the usefulness of newborn MS/MS screening for SCAD deficiency.

- Although very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD) has a sufficiently long latency period to ensure that the screening programme could yield the expected benefit, there are doubts about the screening test's reliability and whether or not the therapeutic intervention would be more effective if applied in the latency rather than in the symptomatic stage.
- Prior to implementing a screening programme, however, an appropriate protocol would have to be drawn up which maximised the test's sensitivity and specificity and which defined, among others, the primary and secondary markers to be used and the specific cut-points for each population and laboratory.
- Lastly, information systems would have to be set up, which were based on pertinent, relevant and reliable results and made it possible to assess whether the activities or processes undertaken within the context of the screening programme were tailored to health needs, not only from a population standpoint, but also from that of the health system. Such information would serve as an aid when it came to measuring the attainment of goals, setting of priorities and taking of decisions.



# 1 Justificación

Los defectos de la  $\beta$ -oxidación y transporte de los ácidos grasos son un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas congénitas que se pueden detectar en la etapa neonatal mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS). Sin embargo, no existe uniformidad a nivel nacional o internacional sobre las patologías concretas que se deberían incluir en los paneles de los programas de cribado.

Este informe de evaluación ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), a propuesta de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Galicia. Su objetivo es analizar la evidencia existente acerca de la efectividad del cribado neonatal de tres errores congénitos del metabolismo y transporte de los ácidos grasos: deficiencia primaria de carnitina y las deficiencias de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta y de cadena muy larga y es continuación de los que, con el mismo título, evaluaban la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica, deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, acidemia metilmalónica, acidemia metilpropiónica y tirosinemia tipo I (1, 2) (Disponibles en avalia-t).

El presente documento omite la introducción de los informes previos para evitar repeticiones innecesarias. Tras los objetivos y la metodología, se describen las tres enfermedades objeto de estudio, comenzando por una descripción de las características de la enfermedad (prevalencia e incidencia al nacimiento, bases moleculares y metabólicas, historia natural y características clínicas, mortalidad y morbilidad, diagnóstico, cribado, tratamiento y pronóstico) y siguiendo por la evaluación de diferentes programas de cribado. Por último, y como conclusiones finales, se contestan los 18 criterios que figuran en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” para la toma de decisiones estratégicas a la hora de implantación de programas de cribado poblacional (3).



## 2 Objetivos

- Evaluar la evidencia existente sobre la efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo, que sirva de base para la definición de una cartera común básica de los cribados neonatales.
  - En concreto, y para cada enfermedad, analizar la incidencia y/o prevalencia, su historia natural, el pronóstico, la validez analítica de la prueba de cribado (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) y los beneficios del mismo en base a su efectividad sobre la morbilidad y mortalidad.
- Los errores congénitos del metabolismo evaluados en este informe son:
  - deficiencia primaria de carnitina (CUD).
  - deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCADD).
  - deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD).





# 3 Metodología

## 3.1 Revisión de la literatura

Para intentar dar respuesta a los objetivos de este informe de evaluación, se realizaron diferentes búsquedas de la literatura científica. Esta revisión sistemática de la literatura ha tomado como punto de partida tres informes elaborados por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t) en los años 2006 (4), 2013 (1) y 2014 (2). Con el objetivo de recuperar todas aquellas publicaciones existentes sobre programas de cribado de errores congénitos del metabolismo, se realizó una actualización de las búsquedas bibliográficas de los informes previos hasta abril de 2014. Se realizaron también búsquedas específicas para cada enfermedad (deficiencia primaria de carnitina y deficiencias de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta y de cadena muy larga), centradas en la epidemiología, características clínicas, morbilidad, mortalidad, diagnóstico y tratamiento. Estas búsquedas se realizaron sin limitación temporal.

Las bases de datos utilizadas fueron las siguientes:

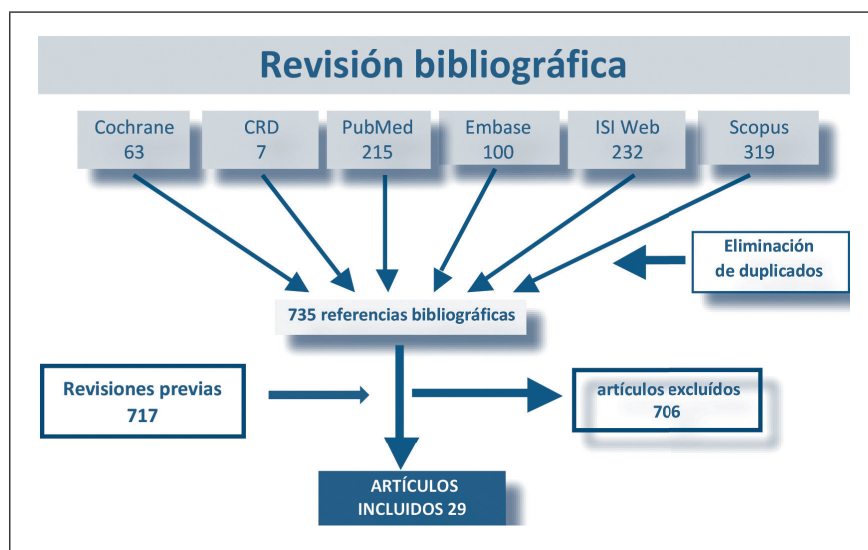
- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas:
  - *Cochrane Library Plus*.
  - Base de datos del *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination*:
    - HTA (*Health Technology Assessment*).
    - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*).
    - NHSEED (*NHS Economic Evaluation Database*).
- Bases de datos generales:
  - MEDLINE (Pubmed).
  - EMBASE (Ovid).
  - *ISI Web of science (Web of Knowledge)*.
  - Scopus (Elsevier).

Las estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos se muestran en el anexo 1. El resultado de estas búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.4) con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

En síntesis, la búsqueda centrada en programas de cribado recuperó 145 referencias bibliográficas, quedando 83 tras la eliminación de las duplicadas. En las búsquedas específicas para cada enfermedad se recuperaron 893 referencias, 652 sin las duplicadas. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se seleccionaron 29 artículos que cumplían los criterios que se detallan en el siguiente apartado. Por último, se realizó también una revisión manual de la bibliografía de los estudios incluidos para asegurar la inclusión de todos los artículos relevantes.

En la figura 1 se muestra un diagrama de flujo de los estudios incluidos en esta revisión.

**Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión.**



## 3.2 Criterios de selección de los artículos

La selección de los estudios sobre cribado se realizó conforme a una serie de criterios previamente establecidos y que se muestran en la tabla 1.

Aspecto	Criterios de inclusión/exclusión
<b>Diseño del estudio</b>	<b>Criterios de inclusión:</b> revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi-experimentales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, series de casos. <b>Criterios de exclusión:</b> estudios de un solo caso, revisiones narrativas.
<b>Tipo de publicación</b>	<b>Criterios de inclusión:</b> artículos originales de investigación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias. <b>Criterios de exclusión:</b> cartas al director, comunicaciones a congresos, artículos de opinión y editoriales.
<b>Población de estudio</b>	Neonatos.
<b>Patología</b>	Deficiencia primaria de carnitina, deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta y deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga.
<b>Intervención</b>	Cribado neonatal.
<b>Comparación</b>	No cribado o cribado mediante diferentes métodos.
<b>Medidas de resultado</b>	Tasa de detección de la enfermedad, validez analítica de la prueba de cribado (sensibilidad, especificidad y valores predictivos), efectividad sobre la morbilidad y mortalidad y aspectos éticos.
<b>Idioma</b>	Castellano, inglés, francés, portugués e italiano.

Fuente: elaboración propia.

## 3.3 Extracción de datos, síntesis y clasificación de los estudios

La extracción de datos se realizó siguiendo una metodología sistemática, en tablas diseñadas específicamente. Los estudios se clasificaron según la calidad metodológica de los mismos y siguiendo una jerarquía de mayor a menor importancia, de acuerdo con la escala empleada por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* (anexo 2) (5).



# 4 Deficiencia primaria de carnitina

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Número de Orphanet:</b> ORPHA158</li><li>• <b>Sinónimos:</b> Deficiencia del transportador de carnitina, deficiencia de la captación plasmática de carnitina; forma sistémica de déficit primario de carnitina; deficiencia del transportador de la membrana plasmática de carnitina; CUD; CDSP; SCD; CTD</li><li>• <b>Prevalencia:</b> 1-9/100 000</li><li>• <b>Herencia:</b> Autosómica recesiva</li><li>• <b>Edad de inicio:</b> neonatal/infancia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>CIE-10:</b> E71.3</li><li>• <b>OMIM:</b> 212140</li><li>• <b>UMLS:</b> -</li><li>• <b>MeSH:</b> -</li><li>• <b>MedDRA:</b> -</li><li>• <b>SNOMED CT:</b> -</li></ul>
--	---

La deficiencia primaria de carnitina es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de transportadores de carnitina defectuosos en la membrana plasmática. Como consecuencia se reduce el transporte de carnitina a las células y su concentración intracelular, con incremento de la excreción urinaria y reducción de su nivel plasmático, afectando al metabolismo energético.

## 4.1 Características de la enfermedad

### 4.1.1 Incidencia al nacimiento y prevalencia de la enfermedad

La deficiencia primaria de carnitina (*CUD, carnitine uptake deficiency*) afecta aproximadamente a 1 de cada 100 000 recién nacidos (RN), aunque con algunas variaciones geográficas: en Japón afecta a 1 de cada 40 000 RN, en Australia a 1:120 000 RN y en Ontario (Canadá), donde se confirmaron 8 casos entre 2006 y 2011, 1: 145 000 RN (6). Según la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE), en España se detectaron 13 casos de CUD mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en el período 2001-2012, mostrando una incidencia de un caso por cada 79 507 recién nacidos (7).

La mayor prevalencia de la enfermedad se ha descrito en las Islas Feroe (1:1 300), donde se estima que la frecuencia de portador es de un caso por cada 20 personas, posiblemente debido a la elevada consanguinidad (8, 9). En Estados Unidos no se ha definido con exactitud su prevalencia, pero basándose en los datos disponibles de diferentes programas de cribado,

entre los que se encuentran los de Missouri, Texas y California, se estima que es aproximadamente de un caso por cada 20 000-70 000 individuos. A nivel europeo, según un estudio promovido por la Comisión Europea para evaluar las prácticas del cribado neonatal de las enfermedades raras en los estados miembros, la prevalencia estimada en Austria es de 1:311 000 RN y en Portugal de 1:102 541 RN. Estos datos son orientativos ya que de los 34 países en los que se realizó el estudio, sólo 2 de los 6 que cribaron la CUD aportaron este dato que además procede de un solo año (10).

Algunas personas afectadas por la enfermedad pueden permanecer asintomáticas durante toda la vida por lo que es difícil determinar la prevalencia de los diferentes fenotipos de la CUD. Se espera que los fenotipos más leves sean infradiagnosticados, por lo que la prevalencia de la CUD en la población general podría ser mucho mayor que la prevista inicialmente (11-13).

#### 4.1.2 Bases moleculares y metabólicas de la deficiencia primaria de carnitina

La deficiencia primaria de carnitina es una enfermedad autosómica recesiva que se produce por una mutación en el gen *SLC22A5* que codifica el transportador de carnitina *OCTN2*, dependiente del ión sodio. Este gen se localiza en el cromosoma 5q23.3, tiene aproximadamente 3,2 Kb de longitud y contiene 10 exones de 26Kb. El transportador *OCTN2* es una proteína transmembrana de 557 aminoácidos (11, 13, 14) que se localiza en el miocardio, músculo esquelético, hígado, túbulo renales, fibroblastos, intestino y tejido placentario (15, 16).

Se han descrito más de 100 mutaciones del gen *SLC22A5*, siendo la c.136C>T (p.P46S) una de las más habituales. Esta mutación se encuentra con frecuencia en adultos asintomáticos, por lo que algunos estudios sugieren que el transportador *OCTN2* resultante conserva alguna actividad residual, pudiendo estar asociado a los fenotipos más leves (11, 12). En zonas de alta prevalencia, como las Islas Feroe o Japón, la mutación 95A>G (p.N32S) es la más frecuente (8, 9), mientras que en Taiwán, la p.R254X es la más común entre los casos diagnosticados clínicamente (50%), destacando entre las madres afectadas la p.S647C (17).

No se ha encontrado una relación entre el genotipo y el fenotipo de los pacientes con CUD. Así, pacientes con idénticas mutaciones pueden debutar a diferentes edades con distintas formas clínicas (15). Las mutaciones absurdas de desplazamiento generalmente se asocian con un transporte de

carnitina inferior y son más frecuentes en las personas sintomáticas mientras que las mutaciones con error de sentido y pequeñas deleciones pueden conservar alguna actividad de transporte encontrándose con mayor frecuencia en los individuos asintomáticos (18).

Los resultados de un estudio realizado en las Islas Feroe sobre más de 26 000 individuos de todas las edades sugieren que existe una correlación directa entre el nivel plasmático de carnitina y la edad, indicando ciertas variaciones con respecto al sexo, especialmente evidentes durante la edad fértil de la mujer (8, 16).

La carnitina es un compuesto que se aporta principalmente a través de la dieta (75%) y que también, aunque en menor medida, se sintetiza de forma endógena en el hígado y en el riñón (25%). Se elimina por vía urinaria en forma libre como acilcarnitina, pero más del 95% de la cantidad filtrada en el riñón se reabsorbe en el túbulo proximal para mantener el balance homeostático. En el ciclo de la carnitina, los ácidos grasos de cadena larga se transportan unidos a la carnitina a través de la membrana mitocondrial interna, por lo que esta sustancia juega un papel esencial en el metabolismo energético. Una vez en el interior de la matriz mitocondrial, el ácido graso se oxida para dar como producto final acetil-CoA a través de la  $\beta$ -oxidación. Además, la carnitina realiza otras funciones: elimina los subproductos del acil-CoA por lo que protege a las células de su acumulación tóxica, mantiene la homeostasis de CoA celular necesario para diversas rutas metabólicas como la cetogénesis o la gluconeogénesis y almacena y transporta energía metabólica (8, 15, 19-22).

En momentos de gran requerimiento energético, como el ayuno prolongado, el ejercicio físico intenso o durante procesos infecciosos, la oxidación hepática de los ácidos grasos genera cuerpos cetónicos que son una importante fuente de energía auxiliar necesaria para el desarrollo cerebral y del sistema nervioso durante el crecimiento neonatal, entre otros (12, 15, 20, 23, 24).

La alteración de la proteína *OCTN2* produce una reducción en el transporte de la carnitina a través de la membrana celular, que incrementa su excreción urinaria y reduce su nivel plasmático y su concentración intracelular. La deficiencia de carnitina limita la formación de acilcarnitina y bloquea la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga produciendo un déficit energético (la disminución de acetil-CoA reduce la producción de energía a través del ciclo de Krebs), disminución de la cetogénesis hepática (se reduce la síntesis de cuerpos cetónicos), acumulación de lípidos en el

citoplasma y descenso de los valores de glucosa. Sin carnitina, los ácidos grasos de cadena larga no pueden entrar en el interior de las células y utilizarse en la producción de energía. Ante la imposibilidad de utilizar las grasas y en períodos de ayuno o de gran requerimiento energético, los tejidos se vuelven glucosa-dependientes, pero la energía que aporta la glucosa es insuficiente. Al reducirse la producción de energía se producen algunas de las características clínicas como la debilidad muscular y la hipoglucemia hipocetósica. Por otra parte, la movilización y acumulación de los ácidos grasos en los tejidos puede dañar el hígado, el músculo esquelético, el miocardio y los riñones, provocando los demás signos y síntomas característicos de la enfermedad como la esteatosis hepática y la miopatía (12, 15, 20, 25).

Bioquímicamente, la deficiencia primaria de carnitina se caracteriza por hipoglucemia hipocetósica y una gran disminución de los valores plasmáticos de carnitina (24).

#### 4.1.3 Historia natural y características clínicas de la enfermedad

El espectro de signos y síntomas clínicos es muy amplio y va a depender de la edad de presentación, de la afectación orgánica y de la gravedad de los síntomas (19).

Las formas de presentación más comunes se producen en la lactancia y en la primera infancia, cursando con crisis metabólicas agudas o manifestaciones cardíacas y miopáticas, respectivamente. Los adultos con CUD no suelen presentar síntomas o suelen ser leves (11-13, 15, 23, 24, 26):

##### *Presentación metabólica (hepática): forma neonatal/lactancia*

Aproximadamente la mitad de los casos se presentan entre los 3 meses y los 2,5 años de edad. La forma neonatal es más grave y se caracteriza por desarrollar episodios de hipoglucemia hipocetósica, letargo, hiperamonemia, hepatomegalia, elevación de transaminasas y encefalopatía hepática. Los episodios suelen desencadenarse por el ayuno o por enfermedades o infecciones. Las crisis metabólicas repetidas pueden provocar daños cerebrales, originando dificultad en el aprendizaje o retraso mental. En niños mayores se puede observar cardiomiopatía progresiva con/sin debilidad muscular y una leve elevación de la creatinina quinasa. Sin tratamiento se puede producir disnea, edema cerebral, convulsiones, coma y muerte.

##### *Presentación miopática (cardíaca): forma tardía/primer infancia*

La otra mitad de los pacientes normalmente debutan hacia los 4 años de edad (1-7 años), lo que indica que estas manifestaciones precisan un



cierto periodo de latencia. Cursa con cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, hipotonía, debilidad muscular y elevación de la creatinina quinasa. La cardiomiopatía puede progresar hasta producir la muerte por insuficiencia cardíaca antes de establecer el diagnóstico, lo que indica que esta presentación puede ser fatal si no se trata adecuadamente. Estos pacientes no suelen presentar hipoglucemia, crisis metabólicas o retraso mental.

#### *Presentación en la edad adulta*

Se asocia con síntomas menores, como debilidad o fatiga, aunque también se han descrito casos asintomáticos. En ocasiones se ha confirmado un déficit primario de carnitina en madres, una vez que el cribado neonatal de sus hijos identificase niveles de carnitina inferiores al umbral de corte. En algunos adultos también se han descrito síntomas de cardiomiopatía dilatada, arritmias y muerte súbita cardíaca.

#### *Embarazo*

Durante el periodo prenatal la carnitina se transfiere desde la placenta al feto, por lo que tras el parto el nivel de carnitina en el recién nacido (RN) puede ser un reflejo del de su madre. Aproximadamente la mitad de las mujeres identificadas tras el cribado neonatal de sus hijos son asintomáticas, aunque se han descrito casos de debilidad, fatiga o arritmias.

#### *Síntomas y signos atípicos*

Incluye anemia, debilidad muscular proximal y retraso en el desarrollo, disnea, arritmias y alteraciones electrocardiográficas.

#### 4.1.4 Morbilidad y mortalidad

Los primeros 36 casos descritos de deficiencia de carnitina datan de 1987 que cursaron con encefalopatía (77%), debilidad muscular progresiva (77%), exceso de lípidos en los músculos (100%) y cardiomiopatía (23%). Similar presentación clínica se observó en otros 51 casos con CUD, que desarrollaron hipotonía y retraso motor (85%), disnea (75%), infecciones recurrentes y descompensaciones metabólicas (85%), retraso mental (40%), encefalopatía (5%) y cardiomiopatía (30%) (21). En un estudio realizado en las Islas Feroe sobre más del 55% de la población se detectaron 76 casos de CUD de entre 15 y 80 años de edad. La mayoría no presentaban síntomas en el momento del diagnóstico o éstos eran menores, aunque 37 de ellos habían sido previamente hospitalizados por diversas causas: fibrilación auricular tras la

administración de ácido píválico, hipoglucemia y convulsiones, infarto de miocardio, síntomas abdominales, fibrilación auricular e infecciones. La fatiga y las palpitaciones fueron los síntomas más frecuentes, que se observaron en el 43% de la población de estudio (27).

Respecto a la mortalidad, aproximadamente entre el 1% y el 3% de las muertes súbitas en los recién nacidos están relacionadas con defectos de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos (23, 28). La puesta en marcha de programas de cribado neonatal han podido identificar casos de CUD asintomáticos o mínimamente sintomáticos entre los familiares y/o sus madres, aunque en ocasiones, la primera manifestación clínica en individuos asintomáticos puede ser la muerte súbita (15). En un estudio realizado por Lund et al (9) en las Islas Feroe, se identificaron 10 pacientes (4 casos y 6 familiares) produciéndose dos fallecimientos. El primer caso, de 14 meses de edad, presentaba enfermedad febril tratada con pivampicilina, encefalopatía, convulsiones, insuficiencia cardíaca y muerte. El segundo caso se presentó a los 3 años de edad en un familiar de un caso confirmado, que fue diagnosticado retrospectivamente mediante estudio genético y presentaba laringitis con disnea, evolución a parálisis cerebral y encefalopatía con edema cerebral y muerte en 4 meses.

El pronóstico de los pacientes con CUD depende de la edad, de la forma de presentación clínica y de la gravedad de los síntomas en el momento del diagnóstico (11), aunque se trata de un ECM que responde bien al tratamiento farmacológico, por lo que el diagnóstico y tratamiento precoz previenen la morbi-mortalidad asociada (6, 29). Su pronóstico a largo plazo es muy favorable con desarrollo normal en la medida en la que los pacientes mantienen la suplementación con carnitina, observando episodios recurrentes de hipoglucemia y muerte súbita por arritmias cardíacas en pacientes con una baja adhesión al mismo (11, 13, 15).

#### 4.1.5 Cribado de la enfermedad

El cribado de la enfermedad se realiza mediante espectrometría de masas en tándem, método con el que se cuantifica el nivel de carnitina libre (C0) en sangre seca impregnada en papel. Como cribado concomitante también se pueden detectar casos maternos (6, 28). En la tabla 2 se recogen la edad de cribado y los umbrales de detección utilizados en los estudios incluidos en esta revisión.

**Tabla 2. CUD: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS**

Estudio	Periodo estudio	Edad de cribado	Puntos de corte ( $\mu\text{mol/l}$ )
Chien et al 2013 (30)	2003-2012	48-72h	$\text{C0} \leq 6,44$
Programa gallego de cribado de metabopatías (31)	2000-2010	Hasta Dic 2002: 5 <sup>o</sup> -8 <sup>o</sup> día Dic 2002-2010: 3 <sup>o</sup> día/48h tras la ingesta proteica	$\text{C0} < 9,5$
Yang et al 2013 (32)	2009-2011	3 <sup>o</sup> -6 <sup>o</sup> día	$\text{C0} < 17-90$
Wilson et al 2012 (33)	2006-2009	48h	-
Lindner et al 2011 (34, 35)	1999-2009	<2002: 3 <sup>o</sup> -5 <sup>o</sup> día $\geq 2002$ : 36-72h	$\text{C0} < 10$ , $\text{AC} < 5$
Sahai et al 2011 (36, 37)	2006-2008	24-72h <sup>a</sup>	$\text{C0} \downarrow$
Kasper et al 2010 (38)	2002-2009	36-72h	$\text{C0} \downarrow$ y $\text{AC} \downarrow$
Loukas et al 2010 (39)	2007-2009	72h	$\text{C0} < 6,25$
Niu et al 2010 (17, 40)	2000-2009	48h o 24h tras la 1 <sup>a</sup> ingesta	<i>Borderline</i> <sup>b</sup> : $\text{C0} < 8/10/6,44$ Positivo <sup>b</sup> : $\text{C0} < 2/5/10,95$
Vilarinho et al 2010 (41)	2005-2008	3 <sup>o</sup> -6 <sup>o</sup> día	$\text{C0} < 7$
Wilcken et al 2009 (42, 43)	1998-2002	48-72h	$\text{C0} < 5$
La Marca et al 2008 (44)	2002-2008	48-72h	Primario: $\text{C0} < 8$ Secundario: $\downarrow \text{AC}$
Frazier et al 2006 (45)	1997-2005	$> 24\text{h}$	<i>Borderline</i> : $\downarrow \text{C0} \leq 13$
Yoon et al 2005 (46)	2001-2004	48-72h <sup>c</sup>	$\text{C0} < 64,8$
Schulze et al 2003 (35)	1998-2001	3 <sup>o</sup> -7 <sup>o</sup> día <sup>d</sup>	$\text{C0} < 10$ , $\text{AC} < 5$

Fuente: elaboración propia. AC: total acilcarnitinas; C0: carnitina libre.

a: El 60% de las muestras se tomaron entre el 1-3 día de vida. El 40% se recogieron cuando el RN se presentaba en el hospital para la visita rutinaria, y el 2% proceden de RN < 1,5kg al nacer o de la UCI.

b: En el estudio participaron tres centros diagnósticos con puntos de corte diferentes.

c: El 95% de las muestras se recogieron dentro de las 72 horas de vida y el 4% en los 7 primeros días de vida.

d: Aproximadamente el 1% de las muestras proceden de RN prematuros.

El momento de la toma de muestra es bastante homogéneo, en general entre el segundo y tercer día tras el nacimiento, y solo 3 estudios llegan a alcanzar el sexto (32, 35, 41).

La mayoría de los estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión utilizan como marcador primario de cribado la concentración de carnitina libre, con umbrales variables que oscilan desde su disminución hasta un valor inferior o igual a 13  $\mu\text{mol/L}$ , excepto los estudios asiáticos que llegan a alcanzar los 65 o 90  $\mu\text{mol/L}$ . La cuantificación se realiza en una muestra de sangre seca impregnada en papel mediante MS/MS y acompañada

en ocasiones, del perfil de acilcarnitinas totales (AC) que oscila también desde su disminución hasta 5  $\mu\text{mol/L}$ .

Como se comentó anteriormente, el nivel de carnitina libre no es específico de la deficiencia primaria de carnitina, ya que puede ser secundaria a otras situaciones. Los ácidos orgánicos en orina no muestran anomalías consistentes en la CUD, aunque una disminución global del perfil de acilcarnitinas en sangre seca unido a un incremento de la concentración urinaria de carnitina podrían ser marcadores más útiles (32).

Como también se mencionó, el nivel de carnitina libre (C0) en el periodo neonatal está muy influenciado por los niveles maternos de C0 lo que puede originar resultados FP. Además, en los RN prematuros es frecuente encontrar deficiencias de carnitina que pueden ser secundarias a otras causas e incluso resolverse de forma natural a los pocos días de vida. Por ello, algunos programas y estudios de cribado establecen un protocolo específico para los casos prematuros (<32 semanas de edad gestacional) en el que recogen una segunda muestra de sangre seca impregnada en papel que analizan generalmente después de 10 o 14 días de vida (34, 35, 38, 39), llegando a alcanzar el mes de vida un estudio (40). En el estudio de La Marca et al (44) se establece un protocolo específico no sólo para los RN prematuros, sino también para los RN sometidos a nutrición parenteral o transfundidos. En el estudio de Frazier et al (45) independientemente de la edad gestacional y el estado nutricional se recoge la muestra de sangre seca impregnada en papel a partir de las 24 horas de vida. El resto de los programas y estudios de cribado no detallan ningún protocolo específico para los prematuros.

De acuerdo con el Informe sobre prácticas de cribado neonatal de enfermedades raras implementadas en los Estados Miembros de la Unión Europea, de enero de 2012, el cribado neonatal del déficit primario de carnitina se realiza en Austria, Dinamarca, regiones de Italia, Portugal, España e Islandia. Ninguno de estos países indicó el punto de corte utilizado para el cribado de esta enfermedad (10). En Estados Unidos como en Australia el cribado de la CUD se realiza de forma rutinaria en todos los Estados excepto en Carolina del Norte, sin embargo en Canadá aunque no es obligatorio se ofrece en 5 de sus 15 provincias.

En España, el cribado de CUD se realiza en Andalucía, Aragón, Cataluña, Extremadura, Galicia, La Rioja, Comunidad de Madrid y Ceuta (información facilitada por la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

#### 4.1.6 Diagnóstico

El diagnóstico de los pacientes con CUD se realiza mediante el estudio del nivel de carnitina libre en sangre impregnada en papel mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS). En los pacientes afectados, el nivel plasmático de carnitina libre (C0) es muy bajo y la excreción urinaria elevada. El nivel de carnitina total puede ser bajo o normal (47) y el resto de marcadores (acilglicinas, ácidos grasos libres y ácidos orgánicos) son normales (19).

Para el diagnóstico de confirmación se realiza la cuantificación de C0 y acilcarnitinas (AC) en plasma o suero mediante MS/MS, el estudio enzimático del transporte de carnitina en linfocitos o fibroblastos cultivados, que está significativamente reducido y el análisis molecular del gen *SLC22A5*, cuya información obtenida es muy relevante para el consejo genético y el diagnóstico prenatal (48).

El diagnóstico prenatal es posible mediante el análisis genético en vellosidad coriónica (semana de gestación 10-12) o amniocentesis (semana 15-18) o mediante la determinación del transporte de carnitina en los amniocitos (11, 13).

Para su diagnóstico diferencial es necesario descartar otras causas secundarias de déficit de carnitina:

- Defectos de la oxidación de los ácidos grasos: como la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, larga, media o corta, deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II, deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa.
- Acidemias orgánicas: como la acidemia glutárica tipo I o la deficiencia de 3-metil crotonil-CoA carboxilasa, entre otros.
- Déficit secundario de carnitina: debido a tratamiento farmacológico con cicloserina, pivampicilina o valproato, desnutrición severa, hemodiálisis o disfunción tubular renal (Síndrome de Fanconi), prematuridad o nutrición total parenteral prolongada sin administración de suplementos de carnitina.

La CUD se puede diferenciar de otros defectos de la oxidación de ácidos grasos por los reducidos niveles plasmáticos de carnitina con marcada excreción urinaria. También se observa elevación de transaminasas hepáticas

e hiperamonemia. La cromatografía de ácidos orgánicos no revela ninguna sustancia anormal (11, 13, 15, 48, 49).

El cribado neonatal mediante MS/MS puede detectar disminuciones transitorias de carnitina en el RN, que en ocasiones son debidas a un déficit materno subyacente, por lo que se recomienda investigar el nivel plasmático de carnitina de todas la madres con RN en los que el cribado neonatal detecta niveles bajos de C0, para confirmar que el déficit de carnitina realmente lo presenta el RN y que no es un reflejo del de su madre (13, 17).

#### 4.1.7 Tratamiento

El objetivo del tratamiento es mantener normales los niveles plasmáticos de carnitina, evitar la hipoglucemia mediante una dieta fraccionada y evitar los periodos de ayuno para prevenir la movilización de las grasas, ya que elimina el riesgo de descompensaciones metabólicas y las complicaciones hepáticas, cardíacas y musculares (11, 13, 50).

El tratamiento primario consiste en la administración de suplementos orales de levocarnitina (L-carnitina), que además de prevenir la sintomatología y las crisis metabólicas, mejora y/o restablece la función del músculo esquelético y cardíaco si se administra antes de que se produzcan daños irreversibles. Este suplemento obtuvo la autorización de la FDA para el tratamiento de la CUD en 1985 y su eficacia ya ha sido probada (15, 51, 52).

Tras el cribado selectivo de más de 11 000 pacientes con sospecha de ECM de 28 meses de media de edad, se detectaron mediante MS/MS 62 ECM siendo la CUD la alteración de la oxidación de los ácidos grasos más frecuente (89%). La mayoría de los pacientes se identificaron entre el mes de vida y los 7 años de edad y todos excepto uno presentaron convulsiones. Los síntomas cardíacos y neurológicos desaparecieron rápidamente tras la suplementación con L-carnitina y no se produjo ninguna crisis metabólica o muerte súbita (53). De forma similar, en el estudio de Yang et al (32) tras el cribado de 17 124 pacientes de alto riesgo y con sintomatología compatible con ECM se detectaron mediante MS/MS 3 casos de CUD diagnosticados a los 1,2, 1,7 y 88 meses de edad. Los dos primeros casos se manifestaron como encefalopatía hepática y cursaron con convulsiones y epilepsia aunque la sintomatología desapareció tras el inicio de la suplementación farmacológica. El tercer caso, permaneció asintomático hasta los 4 años de edad hasta que a los 6 desarrolló cardiomiopatía y debilidad muscular. La sintomatología mejoró rápidamente tras el inicio del tratamiento farmacológico, estabilizándose su función cardíaca al cabo de un mes.

### *Tratamiento farmacológico: suplementos de L-carnitina*

Son altamente efectivos en la corrección de la miopatía, la debilidad muscular y la cetogénesis provocada por el ayuno. Se deben utilizar de por vida y se obtienen muy buenos resultados a las pocas semanas de iniciar el tratamiento. Los pacientes mejoran significativamente si éste se administra antes de que se produzcan daños irreversibles. Con los suplementos de L-carnitina se normaliza la concentración plasmática de carnitina, lo que conduce a la corrección de las descompensaciones metabólicas, a la mejora de las funciones del músculo esquelético y cardíaco y a la formación de cuerpos cetónicos. La dosis administrada se valora individualmente en función del nivel plasmático de carnitina, aunque ésta suele oscilar entre 100 y 400 mg/kg/día dividida en 3 o 4 tomas. Estos suplementos suelen presentar escasos efectos secundarios, aunque dosis elevadas se asocian con trastornos endocrinos (alteraciones de la glándula paratiroidea), trastornos del sistema nervioso (convulsiones), alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, alteraciones del gusto) y/o olor corporal debido a la producción de trimetilamina. Los efectos secundarios se suelen solucionar reduciendo la dosis, pero si no mejora el olor corporal, se puede administrar 10 mg/kg/día de metronidazol durante 7-10 días (11, 13, 15, 19, 25, 54).

### *Tratamiento dietético: dieta fraccionada*

Consiste en evitar el ayuno prolongado para prevenir las crisis metabólicas, mediante la ingesta frecuente de alimentos. La frecuencia variará en función de la tolerancia individual al ayuno, pero generalmente suele ser cada 4 horas en los menores de 12 meses de edad, y entre 4 y 6 horas para los mayores de 12 meses. En algunos casos también puede ser necesaria la alimentación durante la noche. También se aconseja una dieta rica en carbohidratos complejos, restricción de grasas y de triglicéridos de cadena larga y suplemento de triglicéridos de cadena media y de ácidos grasos esenciales de cadena larga (19, 24).

## 4.2 Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad

### 4.2.1 Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 3 se puede ver la tasa de detección de la deficiencia primaria de carnitina al nacimiento, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los diferentes programas y estudios de cribado incluidos en esta revisión, y expresados como el número de neonatos a los que se precisa realizar la prueba para detectar un caso de enfermedad.

Los resultados son aproximados, teniendo en cuenta, además del posible solapamiento que existe entre estudios de algunos países la posibilidad de existencia de resultados no publicados de otros programas de cribado. La tasa de detección global mundial es de 1 caso por cada 125 757 nacimientos (0,8 casos por 100 000 recién nacidos), observándose importantes variaciones geográficas y étnicas.

La mayor tasa de detección global se registró en Asia, dos veces superior que la mundial aunque con grandes variaciones en los estudios que van desde 1:35 935 (30) hasta 1:118 543 (40) y que contrasta con las tasas obtenidas para Oceanía y Europa que fueron 1,7 y 2,2 veces inferiores a los de la población mundial, respectivamente. Llama la atención la elevada tasa obtenida en el programa de cribado de la India (36), debido a la escasa población cribada (menos de 5 000 RN). Se trató de una experiencia piloto de dos años de duración en la que las muestras se analizaron en EE.UU. (*New England Newborn Screening Center*), por lo que sus resultados no son representativos.

En cinco estudios no se detectó ningún verdadero positivo (33, 39, 44-46).

En lo que se refiere a España, según los datos publicados por la AECNE (7) y para el conjunto de Comunidades Autónomas que aportaron los datos, durante el periodo 2001-2012 se detectaron 13 casos de CUD mostrando una tasa de detección de 1 caso por cada 79 057 RN (1,25/100 000 RN) (datos no incluidos en la tabla 3). Específicamente, solo se dispone de los datos del programa de cribado realizado en Galicia, que muestra una tasa de 0,34 por 100 000 nacimientos (31, 55).



**Tabla 3. CUD: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento**

Estudio	Lugar	Periodo estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
<b>EUROPA<sup>a</sup></b>						
Programa gallego de cribado de metabopatías (55)	España (Galicia)	2000-2013	1	291 996	1:291 996	0,34
Lindner et al 2011 (34)	Alemania (3 estados) <sup>b</sup>	1999-2009	3	1 084 195	1:361 398	0,28
Kasper et al 2010 (38)	Austria	2002-2009	2	622 489	1:311 245	0,32
Loukas et al 2010 (39)	Grecia	2007-2009	0	45 000	-	-
Vilarinho et al 2010 (41)	Portugal	2005-2008	3	316 243	1:105 414	0,95
La Marca et al 2008 (44)	Italia (Toscana)	2002-2008	0	160 000	-	-
Schulze et al 2003 (35)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	1	250 000	1:250 000	0,4
<b>Total Europa</b>			<b>10</b>	<b>2 769 923</b>	<b>1:276 992</b>	<b>0,36</b>
<b>AMÉRICA</b>						
Frazier et al 2006 (45)	Estados Unidos (Carolina Norte)	1997-2005	0	944 078	-	-
<b>Total América</b>			<b>0</b>	<b>944 078</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>ASIA</b>						
Chien et al 2013 (30)	Taiwán	2003-2012	22	790 569	1:35 935	2,78
Yang et al 2013 (32)	Zhejiang (China)	2009-2011	9	460 000	1:51 111	1,95
Sahai et al 2011 (36)	Andhra Pradesh (India)	2006-2008	1	4 870	1:4 870	20,5
Niu et al 2010 (17, 40)	Taiwán	2000-2009	5	592 717	1:118 543	0,84
Yoon et al 2005 (46)	Corea del Sur	2001-2004	0	79 179	-	-
<b>Total Asia</b>			<b>37</b>	<b>1 927 335</b>	<b>1:52 090</b>	<b>1,9</b>
<b>OCEANIA</b>						
Wilson et al 2012 (33)	Nueva Zelanda	2006-2009	0	185 000	-	-
Wilcken et al 2009 (42, 56)	Australia	1998-2002	3	461 500	1:153 833	0,65
<b>Total Oceanía</b>			<b>3</b>	<b>646 500</b>	<b>1:215 500</b>	<b>0,46</b>
<b>TOTAL MUNDIAL</b>			<b>50</b>	<b>6 287 836</b>	<b>1:125 757</b>	<b>0,8</b>

Fuente: elaboración propia.

a: Se ha excluido el estudio de Lund 2012 (57) debido a que criban el déficit de transportador de carnitina (CTD), pero los marcadores utilizados para el cribado no se corresponden con el déficit primario de carnitina, además de tener asignado un código OMIM que no se corresponde.

b: Baden-Württemberg, Rhineland-Palatinate, North Rhine-Westphalia.

#### 4.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba

En las pruebas diagnósticas, la sensibilidad indica la utilidad de la prueba para identificar a las personas enfermas, es decir, la proporción de individuos enfermos que presentan un resultado positivo. Por el contrario, la especificidad es la capacidad de la prueba para detectar individuos sin la enfermedad y por tanto indica la proporción de individuos sanos que presentan un resultado negativo. Habitualmente, en los programas de cribado todos los resultados positivos son enviados para confirmación diagnóstica.

En la tabla 4 se muestran los valores de sensibilidad y especificidad de aquellos programas y estudios de cribado que aportan los datos necesarios. Como se puede observar, la sensibilidad y el VPN fueron del 100%, excepto en un estudio (30), debido a la obtención de un resultado falso negativo. La especificidad se situó en todos los casos muy próxima al 100% y el VPP fue muy variable, desde 1,15% hasta 64,7% debido a los resultados falsos positivos (ver apartado 4.2.3).

**Tabla 4. CUD: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado**

Estudio	Población cribada	Marcador cribado	Sens.	Esp.	VPP	VPN
Chien et al 2013 (30)	790 569	C0	95,7	99,99	64,7	99,99
Programa gallego (31)	210 165 <sup>a</sup>	C0	100	99,99	33,4	100
Yang et al 2013 (32)	460 000	C0	-	-	11,54	-
Wilson et al 2012 (33)	185 000	-	0	99,99	0	99,99
Lindner et al 2011 (34)	1 084 195	C0 y AC	100	-	-	-
Kasper et al 2010 (38)	622 489	C0 y AC	100	-	-	-
Niu et al 2010 (17, 40)	592 717	C0	100	99,98	4,3	100
Vilarinho et al 2010 (41)	316 243	C0	100	-	-	-
Wilcken et al 2009 (42, 56)	461 500	C0	100	-	-	-
Schulze et al 2003 (35)	250 000	C0 y AC	100	99,97	1,15	100

Fuente: elaboración propia. AC: total acilcarnitinas (C3 a C18); C0: carnitina libre.  
a: datos para el periodo 2000-2010

En la mayoría de los estudios incluidos se especifica el protocolo de la toma de muestra, en el que de forma general y con ciertas variaciones, se incluye la obtención de una segunda muestra de sangre en papel para la repetición del análisis en caso de obtener un resultado positivo en el primero

(30-32, 36, 38, 40, 43-45, 55). En el caso de RN prematuros, 6 estudios establecen un protocolo específico, en el que se recoge una segunda muestra de sangre seca en papel que analizan generalmente después de 10 o 14 días de vida (34, 35, 38-40, 44).

Para el conjunto de enfermedades cribadas, el porcentaje de segunda muestra (tasa de rellamada) osciló entre el 0,28% y el 0,38%, aunque estos datos proceden únicamente de tres estudios (35, 38, 44) y, la tasa de rellamada específica para la CUD fue del 0,016% (32) y del 0,02% (40).

El estudio de Niu et al (40), fue el único en establecer dos puntos de corte para cada marcador, uno positivo ( $<2\mu\text{mol/L}$ ) y uno límite (*borderline*) ( $<8\mu\text{mol/L}$ ). Si el resultado del primer cribado era menor o igual al umbral de corte positivo para C0, se enviaba de inmediato al centro de confirmación, pero si éste era menor o igual al umbral límite pero mayor que el positivo se repetía la toma de muestra. Si este segundo resultado permanecía alterado se refería a confirmación diagnóstica. Ninguna muestra fue inferior al umbral positivo y 116 no alcanzaron el límite repitiéndose la toma de muestra y obteniendo 30 resultados que se enviaron a confirmación diagnóstica. En este programa de cribado participaron tres centros diagnósticos con puntos de corte diferentes y además, estos umbrales se modificaron a lo largo del periodo de estudio. Teniendo en cuenta el número de casos confirmados frente al total de rellamadas, el VPP fue de 4,3% pero si se consideran los RN enviados a confirmación diagnóstica éste alcanza el 16,7%.

#### 4.2.3 Tasa de falsos positivos y VPP

En este documento se ha considerado falso positivo (FP) a todo recién nacido que obtiene un resultado normal en las pruebas de confirmación después de obtener un resultado positivo en el proceso de cribado.

En la tabla 5 se recoge el número absoluto y porcentaje de FP en los estudios en los que los datos están disponibles. Para el conjunto de estudios éste fue del 0,01% aunque con ciertas diferencias entre ellos. Los resultados más discordantes se obtuvieron en los estudios de Schulze et al (35) y Niu et al (40) con un 0,034% y 0,02%, respectivamente. En el primer caso (35) el 1% de las muestras procedieron de RN prematuros ( $<32$  semanas) en los que es frecuente detectar deficiencias secundarias de carnitina y en el proceso de cribado, además de cuantificar la concentración plasmática de C0 se determinaba el perfil de acilcarnitinas. El umbral de corte utilizado para la C0 fue similar al utilizado por el Programa Gallego (31) y sin embargo obtuvo un porcentaje de FP muy inferior. Esta discrepancia puede deberse a las

diferencias observadas en el proceso de análisis, ya que el programa gallego se recoge simultáneamente una muestra de orina que se analiza en caso de que el resultado de la primera prueba, realizada en la muestra de sangre en papel, esté alterado. En el segundo caso (40) participaron en el estudio tres centros diagnósticos con puntos de corte diferentes para la C0 que además se fueron modificando a lo largo del periodo de estudio. Como parte del diagnóstico de confirmación desarrollaron una prueba en la que analizaban el perfil de acilcarnitinas tras la administración de carnitina durante tres días (100 mg/kg/día). Ambos estudios establecieron un protocolo específico para los RN prematuros, en el que recogían una segunda muestra de sangre seca en papel a los 14 días y al mes de vida, respectivamente. Las diferencias observadas en los protocolos de cribado podrían justificar estas discrepancias.

**Tabla 5. CUD: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos**

Estudio	Población cribada	Marcador cribado	VP	FP	%FP	VPP
Chien et al 2013 (30)	790 569	C0	22	12*	0,0015	64,7
Programa gallego (31)	210 165 <sup>a</sup>	C0	1	2	0,0009	33,4
Yang et al 2013 (32)	460 000	C0	9	69	0,015	11,54
Wilson et al 2012 (33)	185 000	-	0	1*	0,0005	-
Niu et al 2010 (17, 40)	592 717	C0	5	111	0,02	4,3
Schulze et al 2003 (35)	250 000	C0 y AC	1	86	0,034	1,15
<b>Total</b>	<b>2 488 451</b>		<b>38</b>	<b>281</b>	<b>0,01</b>	<b>12</b>

Fuente: elaboración propia.

\* Déficit transitorio en RN que es reflejo del déficit materno.

a: datos para el periodo 2000-2010.

En la etapa intrauterina la carnitina se transfiere al feto a través de la placenta, por lo que tras el parto el nivel de carnitina en el RN está muy influido por el de su madre. Si ésta presenta un nivel de C0 bajo puede ocasionar disminuciones transitorias de C0 en el RN que, en ocasiones, se resuelven a los pocos días. Otras situaciones que pueden ser causa de FP sería, por ejemplo, el tratamiento antibiótico de la madre con ácido piválico, ya que éste se conjuga con la carnitina y se excreta en orina o la hemodiálisis, entre otros. Por ello se recomienda determinar la concentración plasmática de C0 en todas las madres con RN que presentan un resultado positivo en la prueba de cribado (13, 17). En Yang et al (32) se determinó el nivel de carnitina en 74 madres cuyos RN presentaron en la prueba de cribado una concentración reducida de carnitina, de las que 5 fueron diagnosticadas con CUD.

En dos estudios (30, 33) todos los resultados falsos positivos obtenidos se debieron a disminuciones transitorias de la concentración de C0 que realmente fueron reflejo del déficit materno y que supusieron el 4,6% del total.

En el estudio de Chien et al (30), se identificaron 12 RN con deficiencias transitorias que se debieron a casos maternos aunque estos datos no fueron incluidos en el estudio, y en el de Wilson et al (33) se detectó un RN con una concentración de C0 inferior al umbral establecido. Tras la administración de suplementos de carnitina durante un corto periodo de tiempo, el RN mejoró completamente aunque la madre precisó tratamiento a más largo plazo.

En el programa de cribado de Lee et al (17) se indica que todos los recién nacidos de madres con deficiencia primaria de carnitina presentaron un déficit transitorio de C0, que fueron causa de FP en el cribado, y en el de Vijay et al (58), tras la confirmación de 4 casos de CUD materna se suspendió la administración de suplementos de L-carnitina en los 4 RN cuyo análisis por MS/MS mostró niveles reducidos de carnitina. En dos de ellos el nivel plasmático se mantuvo dentro del rango normal presentando buen estado de salud, siendo FP del cribado.

En la práctica clínica, además de la sensibilidad y especificidad, se suelen utilizar los valores predictivos, positivo y negativo (VPP y VPN). Estos miden la eficacia real de la prueba e indican la probabilidad de padecer o no una enfermedad una vez conocido el resultado. Dependen de la prevalencia de la enfermedad, de manera que si la prevalencia es baja, como es el caso de la CUD, el VPP tiende a ser bajo porque, al haber mayor número de personas sanas, se incrementa el número de falsos positivos.

El VPP fue muy variable obteniendo un valor global del 12%. Los valores más bajos se situaron entre el 1,15% (35) y el 4,3% (40), influidos por el elevado número de falsos positivos obtenidos. En el programa de cribado taiwanés (40), si se tienen en cuenta el número de casos confirmados frente al total de rellamadas, el VPP es del 4,3% pero si se consideran los RN enviados a confirmación diagnóstica éste alcanza el 16,7%. Este programa de cribado es el único que estableció dos puntos de corte para la C0.

Destaca el VPP del estudio de Chien et al (30) próximo al 65%. En el protocolo de este programa de cribado el único umbral de corte que se modificó durante el periodo de estudio fue el correspondiente al diagnóstico de la CUD. Se establecía la solicitud de una segunda prueba en caso de superar el umbral establecido en la prueba inicial, y el envío a confirmación diagnóstica en caso de que este segundo resultado permaneciese alterado. Este programa presentó la segunda mayor tasa de detección de la enfermedad de todos los estudios incluidos en esta revisión.

En el programa de cribado gallego (31), además de la muestra de sangre se tomó una muestra de orina en papel. Si el resultado del análisis de la

primera muestra era positivo se analizaba la muestra de orina mediante MS/MS. Si los resultados eran claramente patológicos se derivaba al paciente a confirmación diagnóstica, y si eran positivos pero no indicativos de enfermedad grave, se solicitaba una segunda muestra de sangre para repetir el cribado. Se detectaron 2 FP para la deficiencia de carnitina de las que no se especifican las causas y para el conjunto de enfermedades cribadas, 10 elevaciones transitorias aunque ninguna para la C0. El VPP obtenido en este programa de cribado fue el segundo más elevado y superior al 33%.

Con el objetivo de reducir los resultados FP, cuatro programas de cribado utilizan la disminución del perfil de acilcarnitinas como parte de la prueba inicial de cribado (34, 35, 38) o como marcadores adicionales (44). Estos programas consideran que, como el nivel de carnitina libre no es específico de la deficiencia primaria de carnitina ya que puede ser secundaria a otras causas, podría ser más útil añadir la disminución global del perfil de acilcarnitinas y la escasa reabsorción urinaria. La sensibilidad obtenida no difirió de la del resto de programas incluidos en los que únicamente se determinó la concentración de C0 (30-32, 36, 39-42, 45, 46, 55). Sin embargo, en el estudio de Lund et al (9) se indica que al utilizar como marcadores la concentración de carnitina libre y las acilcarnitinas se detectarían 8 de los 10 pacientes con CUD, mientras que al utilizar sólo la carnitina libre se detectarían los 10.

La ausencia de datos impide valorar el efecto de la determinación del perfil de acilcarnitinas en términos de especificidad, FP o VPP.

#### 4.2.4 Falsos negativos de la prueba

El transporte de carnitina libre a través de la placenta puede producir niveles normales de C0 en el RN al nacer, especialmente si la muestra se recoge demasiado pronto, y ser causa de falsos negativos perdiéndose por tanto del cribado (17).

Entre todos los estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión únicamente se ha obtenido un FN (30), lo que refleja la elevada sensibilidad y valor predictivo negativo de la prueba. Este paciente se detectó tras el diagnóstico de su hermana menor y presentó en su prueba inicial de cribado un nivel de C0 bajo (3,620  $\mu\text{mol/l}$ ). Sin embargo, al parecer, este resultado no fue informado al tratarse de un estudio piloto. En las tablas 6 y 7 se pueden ver las características y parámetros de validez analítica de los programas de cribado de la deficiencia primaria de carnitina incluidos en esta revisión.

**Tabla 6. CUD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I)**

Estudio	Lugar	Período estudio	Edad de cribado	Puntos de corte (μmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN
Chien et al 2013 (30)	Taiwán	2003-2012	48-72h	C0≤6,44	22	790 569	1:35 935	2,78
Programa gallego de cribado de metabolopatías (55)	España (Galicia)	2000-2013	48h tras ingesta proteica	C0<9,5	1	291 996	1:291 996	0,34
Yang et al 2013 (32)	Zhejiang (China)	2009-2011	3º-6º día	C0<17-90	9	460 000	1:51 111	1,95
Wilson et al 2012 (33)	Nueva Zelanda	2006-2009	48h	-	0	185 000	-	-
Lindner et al 2011 (34, 35)	Alemania (3 estados) <sup>a</sup>	1999-2009	<2002: 3º-5º día ≥2002: 36-72h	C0 <10, AC<5	3	1 084 195	1:361 398	0,28
Sahai et al 2011 (36, 37)	Andhra Pradesh (India)	2006-2008	24-72h	C0↓	1	4 870	1:4 870	20,5
Kasper et al 2010 (38)	Austria	2002-2009	36-72h	C0↓ y AC↓	2	622 489	1:311 245	0,32
Loukas et al 2010 (39)	Grecia	2007-2009	72h	C0<6,25	0	45 000	-	-
Niu et al 2010 (17, 40)	Taiwán	2000-2009	48h o 24h tras 1ª ingesta	Borderline <sup>b</sup> : C0<8/10/6,44 Positivo <sup>b</sup> : C0< 2/5/10,95	5	592 717	1:118 543	0,84
Vilarinho et al 2010 (41)	Portugal	2005-2008	3º-6º día	C0<7	3	316 243	1:105 141	0,95
Wilcken et al 2009 (42, 43, 56)	Australia	1998-2002	48-72h	C0<5	3	461 500	1:153 833	0,65
La Marca et al 2008 (44)	Italia (Toscana)	2002-2008	48-72h	Primario: C0<8 Secundario: AC ↓	0	160 000	-	-
Frazier et al 2006 (45)	EE.UU. (Carolina Norte)	1997-2005	>24h	Borderline:↓C0≤13	0	944 078	-	-
Yoon et al 2005 (46)	Corea del Sur	2001-2005	48-72h	C0<64,8	0	79 179	-	-
Schulze et al 2003 (35)	Alemania (Banden-Württemberg)	1998-2001	3º-7º día	C0<10, AC<5	1	250 000	1:250 000	0,4

Fuente: elaboración propia. AC: total de acilcarnitinas.

a: Banden-Württemberg, Rhineland-Palatinate, North Rhine-Westphalia.

b: En el estudio participaron tres centros diagnósticos con puntos de corte diferentes.

**Tabla 7. CUD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II)**

Estudio	Período	Edad cribado	Puntos de corte (μmol/L)	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
Chien et al 2013 (30)	2002-2013	48-72h	C0≤6,44	790 569	790 534	22	1	12*	0,0015	95,7	99,99	64,7	99,99
Programa gallego de cribado de metabolopatías (31)	2000-2010	48h tras ingesta proteica	C0<9,5	210 165	210 162	1	0	2	0,0009	100	99,99	33,4	100
Yang et al 2013 (32)	2009-2011	3º-6º día	C0<17-90	460 000	-	9	-	69	0,015	-	-	11,54	-
Wilson et al 2012 (33)	2006-2009	48h	-	185 000	-	0	0	1*	0,0005	0	99,99	0	99,99
Lindner et al 2011 (34, 35)	1999-2009	<2002: 3º-5º día ≥2002: 36-72h	C0 <10, AC<5	1 084 195	-	3	0	-	-	100	-	-	-
Sahai et al 2011 (36)	2006-2008	24-72h	C0↓	4 870	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Kasper et al 2010 (38)	2002-2009	36-72h	C0↓ y AC↓	622 489	-	2	0	-	-	100	-	-	-
Loukas et al 2010 (39)	2007-2009	72h	C0<6,25	45 000	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Niu et al 2010 (17, 40)	2000-2009	48h o 24h tras 1ª ingesta	Borderline <sup>a</sup> : C0<8/10/6,44 Positivo <sup>a</sup> : C0< 2/5/10,95	592 717	592 601	5	0	111	0,02	100	99,98	4,3	100
Vilarinho et al 2010 (41)	2005-2008	3º-6º día	C0<7	316 243	-	3	0	-	-	100	-	-	-
Wilcken et al 2009 (42, 43, 56)	1998-2002	48-72h	C0<5	461 500	-	3	0	-	-	100	-	-	-
La Marca et al 2008 (44)	2002-2008	48-72h	Primario: C0<8 Secundario: AC ↓	160 000	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Frazier et al 2006 (45)	1997-2005	>24h	↓C0≤13	944 078	-	0	0	-	-	-	-	-	-
Yoon et al 2005 (46)	2001-2004	48-72h	C0<64,8	79 179	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Schulze et al 2003 (35)	1998-2001	3º-7º día	C0>10, AC<5	250 000	249 913	1	0	86	0,034	100	99,97	1,15	100

Fuente: elaboración propia. AC: total acilcarnitinas. \*: Déficit transitorio  
a: En el estudio participaron tres centros diagnósticos con puntos de corte diferentes.



#### 4.2.5 Beneficios del cribado de CUD

En este trabajo se considera beneficio a la prevención de la mortalidad y la morbilidad en los RN con diagnóstico confirmado, que precisan tratamiento, que no hayan sido diagnosticados anteriormente, y que durante el seguimiento permanecen asintomáticos, con un desarrollo psicomotor normal, sin discapacidad física y sin crisis metabólicas.

Para poder estimar el porcentaje de pacientes potencialmente beneficiados por el cribado es necesario conocer el número en los que el tratamiento precoz evitó la aparición de secuelas irreversibles. La mayoría de los RN detectados por cribado son asintomáticos, y al no existir una clara relación fenotipo-genotipo es muy difícil predecir que pacientes realmente desarrollarán la enfermedad y por tanto se beneficiarían tratamiento. A pesar de que muchos programas de cribado comienzan tratamiento una vez confirmado el diagnóstico de CUD, se desconoce el resultado que hubiesen obtenido estos RN si no hubiesen sido tratados.

##### *Periodo de latencia*

La forma de presentación más grave se produce durante la lactancia, entre los 3 meses y los 2,5 años de edad y representa aproximadamente la mitad de los casos. En líneas generales, la gravedad de la enfermedad es menor en los pacientes detectados mediante cribado (30). A pesar de que la evidencia sobre los beneficios del cribado es de baja calidad, con un pequeño número de casos y a veces únicamente de tipo indirecto, prácticamente todos los casos detectados en los estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión fueron asintomáticos en el momento del cribado y no presentaron ninguna descompensación metabólica o alteración cardíaca tras el inicio del tratamiento, observando un crecimiento normal, por lo que potencialmente se habrían beneficiado del cribado (17, 30-32, 34, 36). Tan sólo un RN debutó antes de la realización de la prueba desarrollando una descompensación metabólica y presentando un importante retraso en el desarrollo (40).

##### *Eficacia del tratamiento*

La deficiencia primaria de carnitina es un ECM que responde favorablemente al tratamiento, ya que las descompensaciones metabólicas y la debilidad muscular o la cardiomiopatía mejoran, si se inicia tratamiento antes de que se produzcan daños irreversibles. El tratamiento farmacológico no solo corrige la deficiencia de carnitina, sino que también facilita la eliminación de la acumulación tóxica de acilos intermedios y la producción

de CoA por parte de la mitocondria (21). El tratamiento estándar puede corregir las descompensaciones metabólicas y prevenir la debilidad o las complicaciones más graves. Tras varios meses, la cardiomiopatía asociada a la CUD puede llegar a revertirse y mitigar o prevenir los síntomas crónicos (11, 13, 15, 32, 54).

Existe muy poca información sobre si la instauración de un tratamiento con carnitina en RN diagnosticados de CUD mediante un programa de cribado poblacional es más efectiva que si este tratamiento se realiza en pacientes sintomáticos. Además, la detección de casos en la edad adulta, asintomáticos o mínimamente sintomáticos, plantea la duda de si todos los RN diagnosticados por cribado necesitarían ser tratados (29).

En el estudio de Lee (17) se detectaron mediante MS/MS 4 neonatos y 6 casos maternos de CUD, todos asintomáticos al diagnóstico y todos iniciaron suplementación con carnitina tras su confirmación diagnóstica. Tres neonatos interrumpieron transitoriamente el tratamiento a los 3 meses de edad observando en todos ellos una importante disminución de la concentración de carnitina libre por lo que reanudaron el tratamiento. Un RN no tomó carnitina y a la edad de un año su estado de salud era bueno, pero sin embargo, otro RN que cumplía de manera irregular el tratamiento sufrió varios episodios del síndrome de Reye antes de los 18 meses de edad. Entre los casos maternos se encontró un caso de cardiomiopatía dilatada sin sintomatología acompañante y otro con fatiga; ambos casos mejoraron tras el inicio del tratamiento. Los autores comparan los resultados con 8 pacientes diagnosticados clínicamente entre los que se producen dos fallecimientos, uno a partir de los 7 meses y el otro a partir de los 20 años (no se hace referencia a si los síntomas mejoraron con el tratamiento).

En el estudio realizado en las Islas Feroe (9), la zona de mayor prevalencia de CUD, la suplementación precoz con L-carnitina produjo una respuesta favorable en la sintomatología, presentando todos ellos un desarrollo psicomotor normal. Los autores resaltan la importancia de que el tratamiento se instaure siempre de forma precoz y a lo largo de la vida del paciente.

En el estudio de Yang et al (32) se realizaron dos tipos de cribado: uno poblacional de CUD a todos los RN nacidos en un determinado periodo y otro selectivo en pacientes considerados de alto riesgo por tener síntomas clínicos de alarma. En el cribado poblacional se identificaron 9 casos, asintomáticos en el momento del diagnóstico, que comenzaron tratamiento de suplementación con carnitina y presentaron un crecimiento y desarrollo nor-

males. En cambio, entre los pacientes con signos clínicos se detectaron tres casos: dos de ellos cursaron con convulsiones, epilepsia, hipoglucemia, anemia e hiperlactacidemia en el momento del diagnóstico (1,7 y 1,2 meses de edad). Tras la suplementación con carnitina todos los síntomas desaparecieron pero desarrollaron episodios de encefalopatía aguda durante la infancia; el tercer paciente debutó a los cuatro años de edad presentando debilidad muscular e intolerancia al ejercicio y, a los 6 años, presentaba cardiomiopatía y debilidad de los músculos esqueléticos. El diagnóstico se realizó a los 7 años y, a pesar de experimentar una gran mejoría tras la administración de carnitina, presentó un importante retraso del crecimiento.

En Wilken et al (42, 56) se comparan, a los 6 años de edad, pacientes diagnosticados mediante MS/MS o clínicamente de diferentes errores congénitos del metabolismo. Para el conjunto de enfermedades, los autores observan que los pacientes cribados presentan mejores resultados clínicos, con menor mortalidad y menor incapacidad. En el caso de la CUD, la tasa de detección aumentó unas cinco veces mediante el cribado.

Por último, en las Islas Feroe, entre 2009 y 2011 se realizó un programa voluntario de cribado en más de 26 000 individuos mayores de 15 años, detectando 76 casos de CUD entre los 15 y los 80 años. Todos los pacientes fueron tratados con suplementación de carnitina. Los síntomas más frecuentes fueron la fatiga y las palpitaciones que aparecieron en el 43% de los pacientes y que se redujo al 12% tras un año de tratamiento con L-carnitina ( $p < 0,001$ ) (27). Treinta y siete pacientes que habían sido previamente hospitalizados por diversas causas (fibrilación ventricular debido a exposición a ácido piválico, hipoglucemia, convulsiones, infarto de miocardio e infecciones), mejoraron también de su sintomatología tras el inicio del tratamiento con carnitina.

### *Diagnóstico materno*

La identificación de pacientes adultos con CUD podría considerarse un beneficio añadido de los programas de cribado neonatal, ya que la forma de presentación tardía de este ECM puede llegar a producir muerte súbita en la edad adulta, lo que apoyaría la identificación de estos pacientes de forma complementaria (59). Estos pacientes, generalmente asintomáticos, presentan de por vida un elevado riesgo de descompensaciones metabólicas, cardiomiopatía o muerte súbita (28, 51, 59), por lo que se recomienda la administración de L-carnitina ya que, en la mayoría de los casos, soluciona las complicaciones (27).

En el conjunto de estudios de cribado neonatal incluidos en esta revisión se identificaron un total de 26 casos maternos (17, 30, 32, 33, 41, 44), lo que supone una tasa de detección de un caso materno por cada 241 836 RN cribados.

La mayor parte de las madres diagnosticadas a partir del cribado neonatal de sus hijos son asintomáticas, pero están en riesgo de desarrollar cardiomiopatía o incluso ser causa de éxitus en situaciones de grave estrés fisiológico por lo que es prudente mantener normales sus niveles plasmáticos de carnitina aunque no presenten clínica (32, 58). En el estudio de Lee et al (17), uno de los 6 casos maternos de CUD detectados presentó en el momento del diagnóstico cardiomiopatía dilatada aunque su función cardiaca mejoró tras inicio del tratamiento. En Chien et al (30), se detectaron 12 casos maternos, todos asintomáticos excepto dos: uno falleció de forma repentina y en el otro se detectó una cardiomegalia no diagnosticada previamente. En Yang et al (32) se confirmaron 5 casos maternos, todos asintomáticos excepto uno, pero tras el inicio del tratamiento, todos mejoraron completamente y no presentaron ninguna secuela significativa. En Schimmenti et al (51) se confirmaron 6 casos maternos de CUD gracias al cribado neonatal de sus hijos. Una de las madres padecía taquicardia ventricular por lo que le implantaron un desfibrilador automático. En los 5 años siguientes sufrió dos episodios importantes de taquicardia. Durante el embarazo los episodios empeoraron a pesar de la modificación del tratamiento antiarrítmico, pero tras la confirmación de su déficit primario de carnitina y el inicio del tratamiento con carnitina su función cardíaca mejoró y no volvió a presentar ningún episodio de arritmia. Estos autores confirmaron que los bajos niveles de carnitina encontrados en los RN cribados eran resultado de la deficiencia primaria de carnitina materna, por lo que podrían considerarse falsos positivos.

## Resumen del cribado de la deficiencia primaria de carnitina

- La deficiencia primaria de carnitina es una enfermedad autosómica recesiva causada por una mutación en el gen *SLC22A5* que codifica el transportador de carnitina *OTCN2* y cuya alteración afecta al metabolismo energético.
- Afecta aproximadamente a 1 de cada 100 000 recién nacidos (RN) aunque con algunas variaciones geográficas. En España, se detectaron 13 casos de CUD mediante MS/MS en el período 2001-2012, mostrando una incidencia de un caso por cada 79 507 RN. La mayor prevalencia de la enfermedad se ha descrito en las Islas Feroe (1:1 300), donde se estima una frecuencia de portador de un caso por cada 20 personas.
- Las formas de presentación más comunes se producen en la lactancia (3 meses a 2,5 años) y en la primera infancia (4 años). La forma neonatal representa aproximadamente la mitad de los casos, es más grave y se caracteriza por desarrollar episodios de hipoglucemia hipocetósica, letargo, hiperamonemia, hepatomegalia y encefalopatía hepática. Los episodios suelen desencadenarse por el ayuno o por enfermedades o infecciones. Las crisis metabólicas pueden provocar daños cerebrales o retraso mental. Sin tratamiento evoluciona a edema cerebral, convulsiones, coma y muerte. La forma de presentación en la primera infancia cursa principalmente con manifestaciones cardíacas que pueden ser fatales si no se tratan adecuadamente. Los adultos pueden ser asintomáticos o presentar síntomas menores, como debilidad o fatiga.
- En la etapa intrauterina la carnitina se transfiere al feto a través de la placenta, por lo que en el parto el nivel de carnitina en el RN puede ser reflejo del de su madre, originando resultados FP.
- El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante el estudio del nivel de carnitina libre (C0) en sangre seca impregnada en papel mediante MS/MS, el cual está disminuido. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la cuantificación de C0 y AC en plasma o suero mediante MS/MS, el estudio enzimático del transporte de carnitina en linfocitos o fibroblastos cultivados y el análisis molecular, cuya información es muy relevante para el consejo genético y el diagnóstico prenatal.
- El tratamiento se basa en una dieta fraccionada rica en carbohidratos y restricción de grasas y de triglicéridos en combinación con suplementos orales de L-carnitina cuya eficacia ya ha sido probada. Su pronóstico es favorable en la medida en la que los pacientes mantienen una buena adhesión al mismo. Sin embargo, existe incertidumbre sobre si la intervención terapéutica es más efectiva si se aplica en periodo de latencia que en fase sintomática.
- La sensibilidad y el VPN de los programas de cribado fueron del 100% en todos los estudios excepto en uno, debido a la obtención de un resultado FN. La especificidad se situó en todos los casos próxima al 100% y el VPP global fue del 12% aunque muy variable, desde el 1,15% hasta el 64,7% debido a los resultados FP. El 4,6% del total de FP se debieron a disminuciones transitorias de la concentración de C0 que realmente fueron reflejo del déficit materno. Con el fin de reducir el número de FP algunos programas de cribado consideran de mayor utilidad añadir a la determinación de la concentración de C0 la disminución del perfil global de acilcarnitinas, si bien no hay evidencia suficiente que demuestre su efectividad diagnóstica.
- Entre las aportaciones de su cribado destaca la reducción de la morbilidad, y como beneficio indirecto, el cribado complementario de familiares, especialmente los casos maternos.



# 5 Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Número de Orphanet:</b> ORPHA26792</li><li>• <b>Sinónimos:</b> deficiencia de SCAD, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta, déficit de SCAD, SCADD, deficiencia en ACADS.</li><li>• <b>Prevalencia:</b> desconocida</li><li>• <b>Herencia:</b> Autosómica recesiva</li><li>• <b>Edad de inicio:</b> infancia</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>CIE-10:</b> E71.3</li><li>• <b>OMIM:</b> 201470</li><li>• <b>UMLS:</b> -</li><li>• <b>MeSH:</b> C537596</li><li>• <b>MedDRA:</b> -</li><li>• <b>SNOMED CT:</b> -</li></ul> |
|---|---|

Es un trastorno genético autosómico recesivo en el que el déficit de la enzima acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta (SCAD) bloquea la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena corta y provoca la acumulación de ácidos grasos intermedios y de metabolitos en sangre, orina y tejidos. En la mayoría de los casos los individuos son asintomáticos, aunque las manifestaciones son muy variables pudiendo llegar a desarrollar acidosis metabólica, letargo, retraso en el desarrollo, hipotonía o miopatía progresiva, entre otros.

## 5.1 Características de la enfermedad

### 5.1.1 Incidencia al nacimiento y prevalencia de la enfermedad

La incidencia del déficit de SCAD es desconocida, si bien en los programas de cribado se ha visto que podría afectar a uno de cada 40 000 - 100 000 recién nacidos (60, 61), con una distribución panétnica (62).

En los Países Bajos se estima una incidencia al nacer de un caso por cada 50 000 RN (63), en California de 1:34 632 (64) y en Nueva Inglaterra de 1:33 000 (37, 65). Según la AECNE, en España se han detectado 11 casos de SCADD mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en el período 2001-2012, mostrando una incidencia de un caso por cada 93 962 recién nacidos (7).

No se tienen datos fidedignos de la prevalencia de la enfermedad.

## 5.1.2 Bases metabólicas y moleculares de la SCADD

La enzima Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta contiene 412 aminoácidos, se localiza en la matriz mitocondrial del hígado, músculo y fibroblastos y es necesaria para metabolizar los ácidos grasos de cadena corta. Su déficit es un trastorno autosómico recesivo causado generalmente por mutaciones con error de sentido y/o polimorfismos en el gen *ACADS*. Este gen se localiza en la región terminal del cromosoma 12, tiene aproximadamente 13Kb de longitud y contiene 10 exones y 1236 nucleótidos (60, 62, 63, 66).

Se conocen más de 43 mutaciones que inactivan la enzima y dos polimorfismos en la población general: el 511C>T localizado en el exón 5 en el que se sustituye el triptófano por arginina en la posición 147 (R147W) y el 625G>A del exón 6 en el que se sustituye la serina por glicina en la posición 185 (G185S) (64, 67-69). La frecuencia aproximada de estos polimorfismos varía entre diferentes grupos étnicos, mostrando la población hispana una frecuencia del 30%, muy superior a la de la población asiática (13%) o afroamericana (9%) (70). La SCADD se considera una enfermedad multifactorial y poligénica y se cree que la presencia de estos polimorfismos no son suficientes por sí mismos para desarrollar la enfermedad, sino más bien son un factor de susceptibilidad que requieren la presencia de otros factores genéticos y ambientales (como la temperatura, el pH o la presencia de mutaciones inactivantes) (23, 67, 69-73).

El espectro mutacional es heterogéneo y no parece observarse una correlación genotipo-fenotipo (23, 61, 62, 71, 74). Estudios realizados en pacientes con SCADD confirmada (63, 70) han encontrado los mismos genotipos tanto en los pacientes afectados como en familiares asintomáticos. Por otra parte, Pedersen et al identificaron mediante el análisis molecular de 114 pacientes afectados, 29 mutaciones diferentes en el gen *ACADS*, pero no definieron ninguna correlación genotipo-fenotipo (75). El genotipo parece correlacionarse bien con los hallazgos bioquímicos (nivel de ácido etilmalónico y C4) pero no predice el fenotipo clínico. Es decir, los individuos homocigotos con una mutación inactivante generalmente presentan mayor alteración de su perfil bioquímico y menor actividad enzimática, mientras que los que presentan una única variante tienen menos alterado su perfil bioquímico y actividad enzimática (71), pero a pesar de presentar el mismo genotipo se ha observado gran heterogeneidad en la clínica, no siendo posible diferenciar qué pacientes desarrollarán la enfermedad (63, 76).

La SCAD es una de las 4 enzimas de la familia de la Acil-CoA deshidrogenasa que interviene en la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Es dependiente de una flavoproteína de transferencia de electrones



localizada en la matriz mitocondrial (65) que cataliza la deshidrogenación de la butiril-CoA (C4-CoA) para dar 2-enoil-CoA durante la primera etapa de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos de cadena corta (4-6 átomos de carbono). Su deficiencia bloquea la última etapa del ciclo de la  $\beta$ -oxidación por lo que se producen cantidades casi normales de acetil-CoA, ya que la capacidad de gluconeogénesis y cetogénesis de las etapas anteriores pueden ser suficientes para suplir las necesidades energéticas. Además, la especificidad de la acil-CoA de cadena media puede compensar parcialmente la actividad deficiente de la SCAD, lo que explicaría que muchos pacientes no presenten las características clásicas de la mayoría de los defectos de la oxidación de los ácidos grasos, como la hipoglucemia hipocetósica o los síntomas cardíacos, ya que éstos se asocian con la deficiencia energética (62, 71, 77).

En la SCADD se produce la acumulación en sangre, orina y tejidos de su sustrato butiril-CoA y de sus metabolitos ácido butírico, ácido etilmalónico, ácido metilsuccínico, butirilglicerina y butirilcarnitina (C4) (61, 64, 71, 72). El ácido etilmalónico inhibe la actividad de la creatinina quinasa, incrementa la peroxidación lipídica y la oxidación proteica y se acumula en el SNC, ya que atraviesa la barrera hematoencefálica, lo que justificaría la toxicidad neurológica (62, 63). Por otra parte, el ácido butírico y sus derivados promueven la diferenciación celular e inhiben el ciclo celular induciendo apoptosis, lo que explicaría el predominio de los síntomas neuromusculares (23). Las manifestaciones neurológicas, especialmente el retraso en el desarrollo y las crisis convulsivas, son síntomas poco frecuentes en otros defectos de la oxidación de los ácidos grasos, lo que plantea la posibilidad de que la acumulación de estos metabolitos, especialmente del ácido etilmalónico, produzcan efectos neurotóxicos (62, 71).

### 5.1.3 Historia natural y características clínicas de la enfermedad

Aunque el déficit de SCAD puede presentarse en las primeras semanas de vida con anomalías en el tono muscular, hipoglucemia y vómitos, la mayoría de los casos se presentan de manera progresiva antes de los 5 años de edad con hipotonía y retraso en el desarrollo (65, 72).

Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas, incluso entre los miembros de una misma familia, y se asocia a varios fenotipos clínicos que incluyen desde formas asintomáticas hasta formas graves, con dismorfia facial, dificultades en la ganancia de peso, retraso del desarrollo, acidosis metabólica, letargo, crisis convulsivas y síntomas neuromusculares como hipotonía y miopatía (25, 62, 71, 72, 74). La enfermedad puede cursar con vómitos frecuentes, debilidad muscular progresiva, retraso mental, hipoglucemia,

acumulación de lípidos en el músculo y/o en el hígado e hiperamonemia y con menor frecuencia edema cerebral, hepatoesplenomegalia, colestasis y/o necrosis hepatocelular (61).

Muchos RN diagnosticados con deficiencia de SCAD mediante cribado neonatal y/o clínicamente, e incluso familiares que cumplen los criterios diagnósticos (elevación de C4 y de ácido etilmalónico), son en la mayoría de los casos asintomáticos y presentan buen estado de salud (76). Por ello se ha cuestionado la relación entre el déficit de SCAD y las manifestaciones clínicas, por lo que el cribado tendría una escasa capacidad para predecir, entre los individuos positivos a la prueba, los que realmente desarrollarán la enfermedad (62, 63, 65, 74). Además, la elevada incidencia que parece presentar este ECM contrasta con el reducido número de casos diagnosticados clínicamente, lo que apoya la hipótesis de que se trata de una enfermedad clínicamente irrelevante (78, 79).

Se han descrito dos formas de presentación (73):

*Presentación neonatal/infancia (forma generalizada)*

La sintomatología comienza en las primeras semanas de vida pudiendo provocar acidosis metabólica, debilidad muscular y/o deterioro neurológico. Puede cursar con somnolencia, cambios de comportamiento, irritabilidad, falta de apetito, fiebre, diarrea y vómitos. En algunas ocasiones se han descrito problemas de ganancia de peso, retraso en el aprendizaje, hiperactividad, retraso motor, hipotonía, letargo, microcefalia, hepatomegalia y esplenomegalia. Sin tratamiento, el 50% de los casos presentan hipotonía y retraso en el desarrollo. Otros pueden presentar convulsiones, acidosis metabólica, vómitos y problemas en el crecimiento. Las crisis metabólicas suelen desencadenarse por procesos infecciosos o por el ayuno y en ocasiones se confunde con el síndrome de Reye. No hay episodios de hipoglucemia no cetósica, característicos de las deficiencias de acil-CoA de cadena media y muy larga.

*Presentación adulta (forma localizada)*

Afecta principalmente a los músculos tras un esfuerzo físico intenso, ocasionando problemas musculares, como dolor, debilidad y miopatía crónica. Las mujeres embarazadas de un feto con deficiencia de SCAD están en riesgo de desarrollar serias complicaciones, habiéndose descrito episodios de vómitos intensos, dolor abdominal, preeclampsia, síndrome HELLP, ictericia, hígado graso o hemorragias graves (71).

Otra clasificación de la enfermedad tiene en cuenta su perfil bioquímico y la alteración genética (80):

#### *Deficiencia de SCAD clásica*

Se caracteriza por una marcada aciduria etilmalónica y metilsuccínica, aumento de la concentración plasmática de C4, descenso de la actividad enzimática en los fibroblastos y por presencia de mutaciones patógenas en ambos alelos (mut/mut).

#### *Deficiencia de SCAD variante*

Más frecuente, puede presentar aciduria etilmalónica intermitente, disminución variable de la actividad enzimática y variantes genéticas (625G>A o 511C>T) en ambos alelos, acompañadas en ocasiones por una mutación inactivante en un alelo (var/var, mut/var). Las alteraciones bioquímicas suelen ser menos pronunciadas y la clínica es muy heterogénea.

### 5.1.4 Morbilidad y mortalidad

Originalmente, este ECM fue descrito con un fenotipo relativamente grave pero desde la introducción de la espectrometría de masas en tándem la mayoría de los casos diagnosticados son asintomáticos y presentan buen estado de salud a pesar de la confirmación de su deficiencia enzimática (71, 81). Cuando los síntomas están presentes, son muy variables y oscilan desde una acidosis neonatal con leve retraso en el desarrollo con hipotonía, hasta síntomas más graves (61).

Algunos estudios indican que el 20% de los individuos afectados por la enfermedad presentan retraso de crecimiento, dificultad de alimentación e hipotonía, el 22% crisis convulsivas y el 30% hipotonía sin crisis convulsivas. Sin embargo, en la actualidad, la gran mayoría de niños diagnosticados de SCADD han sido detectados mediante cribado neonatal y permanecen asintomáticos a pesar de la confirmación genética diagnóstica (62, 82).

Pedersen y colaboradores describieron las manifestaciones clínicas de 114 pacientes con deficiencia SCAD de 0 a 50 años de edad, procedentes de Europa, Nueva Zelanda y Canadá. El 25% de los pacientes presentó síntomas en el primer día de vida, el 61% en el primer año y el 4% a partir de los 10. Los síntomas más frecuentes fueron: retraso en el desarrollo, en el crecimiento y en el habla, hipotonía o hipertonia, dificultades en la alimentación, convulsiones, dismorfia, encefalopatía hipoglucémica, microcefalia, atrofia

óptica y letargo. Al realizar un análisis por conglomerados en 29 pacientes que presentaban 3 o 4 de los síntomas más frecuentes encontraron que el 30% presentaba retraso en el desarrollo e hipotonía sin crisis convulsivas, el 25%, retraso en el desarrollo con crisis convulsivas, el 20% retraso en el desarrollo con dificultades en la alimentación y el 14% retraso en el desarrollo, en el crecimiento e hipotonía. El 7% restante presentaba una mezcla heterogénea de diversos síntomas, como rasgos dismórficos, miopatía, cardiomiopatía, esteatosis hepática, insuficiencia respiratoria y retraso del crecimiento intrauterino. El 3,5% fue asintomático (75).

En un estudio retrospectivo realizado en 8 centros holandeses (63) se identificaron 31 pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de deficiencia de SCAD. El 81% de ellos desarrollaron los síntomas durante los 3 primeros años de vida, siendo la clínica más frecuente el retraso en el desarrollo (52%), la epilepsia (35%) y el trastorno de conducta (26%). Solo 6 pacientes desarrollaron hipoglucemia. El seguimiento osciló entre uno y dieciocho años y se observó deterioro progresivo en el 6,5% de los casos, ningún cambio clínico en el 39%, mejoras en el 26% y la recuperación completa en el 29%. No observaron una correlación consistente entre el fenotipo o la excreción urinaria de ácido etilmalónico ni mejoras consistentes con el tratamiento.

El pronóstico es bueno en los pacientes asintomáticos y variable en aquellos que muestran manifestaciones de la enfermedad, aunque los signos y síntomas a menudo mejoran y desaparecen por completo durante el seguimiento (65, 72).

#### 5.1.5 Cribado de la enfermedad

El cribado de la enfermedad se realiza mediante MS/MS, método con el que se analiza el perfil de acilcarnitinas en la muestra de sangre impregnada en papel, utilizando como marcador primario el nivel de butirilcarnitina (C4). Para mejorar la tasa de falsos positivos, algunos programas de cribado utilizan la concentración de EMA y/o cocientes como C4/C2 y C4/C3 (64, 83). En la tabla 8 se resume la edad de cribado y los umbrales de detección utilizados en los estudios incluidos en esta revisión.

El momento de la toma de muestra es similar en prácticamente todos los estudios incluidos, entre el segundo y el tercer día de vida tras el nacimiento, excepto en un estudio (45) que lo realiza a partir de las 24 horas de vida. Destacar el estudio de Comeau et al (84) en el que la edad de cribado se establece en función del peso.

Todos los estudios y programas de cribado incluidos utilizan como marcador primario de cribado la concentración de C4, con umbrales que oscilan entre 0,6 y 2,15  $\mu\text{mol/L}$ , realizando su cuantificación en muestra de sangre seca impregnada en papel. Cuatro programas de cribado incorporan también, como marcadores secundarios, las relaciones C4/C2 y/o C4/C3 (38, 39, 46, 57), y tan solo dos tienen en cuenta la concentración urinaria de EMA (31, 64).

El incremento de C4 y de su isómero isobutirilcarnitina definen respectivamente a dos patologías diferentes, la SCADD y la deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa (IBDH) que no pueden ser diferenciadas exclusivamente mediante la determinación de C4 por MS/MS (83), existiendo algoritmos que ayudan a su diferenciación, como el del *American College of Medical Genetics*, que tiene en cuenta la elevada excreción urinaria de EMA (47, 71).

A nivel internacional existe una gran variabilidad en cuanto a la decisión de incluir la SCADD en los paneles de cribado. En EE.UU, el cribado se realiza de forma rutinaria en 33 de sus 51 estados y únicamente 10 no consideran su realización, mientras que en Canadá solo se realiza en una de sus 15 provincias (Saskatchewan). Otros países como Alemania, Holanda, Reino Unido, Dinamarca o Australia no la incluyen en su panel de cribado por su escasa relevancia clínica (la mayoría de los pacientes son asintomáticos) y por no considerar su detección precoz clínicamente útil (59, 81). La respuesta metabólica normal observada en la mayoría de los pacientes identificados y la ausencia de una relación directa entre la acumulación de los metabolitos tóxicos y la clínica desarrollada apoyan la irrelevancia clínica de este ECM (77).

De acuerdo con el Informe sobre prácticas de cribado neonatal de enfermedades raras implementadas en los Estados Miembros de la Unión Europea, de enero de 2012, el cribado neonatal de acidemia etilmalónica o déficit de SCAD se realiza en Austria, Hungría, regiones de Italia, Portugal, España e Islandia (10).

En España, el cribado de SCADD se realiza en Andalucía, Aragón, Galicia, La Rioja, Murcia y Ceuta y Melilla (información facilitada por la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

**Tabla 8. SCADD: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS**

Estudio	Periodo estudio	Edad de cribado	Puntos de corte (μmol/l)
Chien et al 2013 (30)	2003-2012	48-72h	C4≥0,79
Programa gallego de cribado de metabolopatías (31)	2000-2010	Hasta Dic 2002: 5º-8º día Dic 2002-2010: 3º día/48h tras la ingesta proteica	C4>0,94 EMA
Gallant et al 2012 (64)	2005-2010	-	C4>1,8 EMA>20,2 MS>7
Lund et al 2012 (57)	2002-2006	2º-3º día	Primario: C4>1,5 Secundario: C4/C3>2,5 o C4/C2>0,14
Lindner et al 2011 (34, 35)	1999-2009	<2002: 3º-5º día ≥2002: 36-72h	C4>2
Sahai et al 2011 (36, 37)	2006-2008	24-72h <sup>a</sup>	C4>1,9
Kasper et al 2010 (38)	2002-2009	36-72h	Primario: C4↑ Secundario: C4/C2↑; C4/C3↑
Loukas et al 2010 (39)	2007-2009	72h	C4>1,69 C4/C2>0,18
Niu et al 2010 (40)	2000-2009	48h o 24h tras la 1ª ingesta	<i>Borderline</i> : C4>0,8 Positivo <sup>b</sup> : C4>1,5/1,6
Wilcken et al 2009 (42, 43)	1998-2002	48-72h	C4>1,6
Gu et al 2008 (85, 86)	2003-2007	72h	C3>4; C4>0,6; C6<0,2
La Marca et al 2008 (44)	2002-2008	48-72h	C4>0,92
Feuchtbaum et al 2006 (87)	2002-2003	-	-
Frazier et al 2006 (45)	1997-2005	>24h	<i>Borderline</i> <sup>c</sup> : ↑C4>2,15 Diagnóstico <sup>d</sup> : ↑C4>5
Yoon et al 2005 (46)	2001-2004	48-72h <sup>e</sup>	C4>1,47 C4/C3>0,92
Comeau et al 2004 (37, 84)	1999-2003	Peso ≥2 500g	C4>1,9
Schulze et al 2003 (35)	1998-2001	3º-7º día <sup>f</sup>	C4>2

Fuente: elaboración propia. EMA: ácido etilmalónico; MS: ácido metilsuccínico.

a: El 60% de las muestras se tomaron entre el 1-3 día de vida. El 40% se recogieron coincidiendo con la visita rutinaria al hospital, y el 2% proceden de RN<1,5kg al nacer o de la UCI.

b: En el estudio participaron 3 centros diagnósticos con puntos de corte diferentes.

c: Si se superaba, se repetía la prueba de cribado en una nueva muestra.

d: Si se superaba, se remitía al paciente para confirmación diagnóstica.

e: El 95% de las muestras se recogieron dentro de las 72 horas de vida y el 4% en los 7 primeros días de vida.

f: Aproximadamente el 1% de las muestras proceden de RN prematuros.

### 5.1.6 Diagnóstico

El diagnóstico de presunción se realiza en base al cuadro clínico o bien por detección mediante el cribado neonatal, y al igual que en otros defectos de la oxidación de los ácidos grasos, sus características bioquímicas pueden estar ausentes en individuos afectados cuando se encuentran bien y solo manifestarse durante las situaciones de estrés fisiológico, como el ayuno o la enfermedad (62, 71).

La deficiencia de SCAD se caracteriza por la elevación, durante las descompensaciones metabólicas, de la concentración plasmática de butirilcarnitina (C4) y/o del ácido etilmalónico (EMA) y derivados (metilsuccinato y butirilglicina) en orina (72), mientras que la concentración plasmática de carnitina generalmente es normal (62, 65, 72, 74).

Para el diagnóstico de confirmación se realiza la cuantificación de ácidos orgánicos en orina por CG/MS (ácidos etilmalónico, 2-metilsuccínico, butirilglicina y hexanoilglicina); la cuantificación de acilcarnitinas (C3 y C4) en plasma mediante MS/MS; la determinación de la actividad enzimática en biopsia muscular o en fibroblastos de piel cultivados (83) y el estudio el gen, cuya información obtenida es muy relevante para el consejo genético familiar y el diagnóstico prenatal (74).

La elevación de la concentración plasmática y urinaria de C4 y/o del ácido etilmalónico, respectivamente, son características de la SCADD pero no diagnósticas, ya que se pueden observar en otros defectos de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos, como en la deficiencia múltiple de Acil-CoA deshidrogenasa, en la deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa, en la acidemia propiónica y metilmalónica o en la deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, así como en algunas enfermedades de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Para su diagnóstico diferencial es necesario descartar especialmente la isobutirilglicinuria, la acidemia glutárica tipo II, la encefalopatía etilmalónica o la enfermedad del vómito jamaiquino (síndrome hipoglucémico tóxico) y también enfermedades mitocondriales que presentan sintomatología similar como el síndrome Kearns-Sayre, el síndrome MELAS, el síndrome MERRF o la neuropatía óptica hereditaria de Leber (61, 62, 65, 71).

### 5.1.7 Tratamiento

La mayoría de los RN diagnosticados de SCADD son asintomáticos, por lo que la necesidad de tratamiento es cuestionable y además, existe

incertidumbre sobre la eficacia del mismo en la prevención de las manifestaciones de la enfermedad (88-90). Tampoco existe un claro consenso sobre las recomendaciones del tratamiento dietético o la suplementación con carnitina y/o riboflavina (62), ya que con estos últimos pocos pacientes muestran mejoría. El tratamiento a largo plazo no mejora de forma significativa la evolución clínica y, en general, los síntomas suelen mejorar con la edad (71). En cualquier caso, el tratamiento se basa en evitar el ayuno prolongado (>12 horas), especialmente en los procesos intercurrentes (fiebre, vómitos, infecciones, etc.) para prevenir la hipoglucemia. También se aconseja realizar una ingesta adecuada de hidratos de carbono y restringir la ingesta de grasas a un 25% de las calorías procedentes de las grasas con comidas frecuentes (cada 4-6 horas) y menos copiosas para evitar la dependencia de la  $\beta$ -oxidación (61, 62, 65, 74).

Para restablecer el estado anabólico en los episodios de acidosis metabólica aguda se aconseja la hidratación intravenosa con una solución que contiene un 10% de glucosa y la reintroducción de la dieta habitual (61).

## 5.2 Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad

### 5.2.1 Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 9 se recoge la tasa de detección de la deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta al nacimiento, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los diferentes programas y estudios de cribado incluidos en esta revisión.

Los resultados son aproximados, teniendo en cuenta, además del posible solapamiento que existe entre los estudios de algunos países, que no todos los programas de cribado publican sus resultados. Para el conjunto de programas de cribado evaluados en los últimos 15 años se han detectado 154 casos de SCADD mediante MS/MS. El 70% de los casos se registraron en América, mientras que dos programas europeos y uno asiático no detectaron ninguno (36, 39, 57), posiblemente debido a su baja cobertura. Globalmente hubo 7 sospechas que no fueron confirmadas aunque ninguno desarrolló signos o síntomas de la enfermedad (35, 57) y 5 pérdidas durante el seguimiento (34, 46).



**Tabla 9. SCADD: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento**

Estudio	Lugar	Periodo estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
<b>EUROPA</b>						
Programa gallego de cribado de metabolopatías (31, 55)	España (Galicia)	2000-2013	7	291 996	1:41 714	2,4
Lund et al 2012 (57)	Dinamarca, Islas Feroe, Groenlandia	2002-2006	0	190 287	-	-
Lindner et al 2011 (34)	Alemania (3 estados) <sup>a</sup>	1999-2009	9	1 084 195	1:120 466	0,83
Kasper et al 2010 (38)	Austria	2002-2009	4	622 489	1:155 622	0,64
Loukas et al 2010 (39)	Grecia	2007-2009	0	45 000	-	-
La Marca et al 2008 (44)	Italia (Toscana)	2002-2008	3	160 000	1:53 333	1,9
Schulze et al 2003 (35)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	3	250 000	1: 83 300	1,12
<b>Total Europa</b>			<b>26</b>	<b>2 643 967</b>	<b>1:101 691</b>	<b>0,98</b>
<b>AMÉRICA</b>						
Gallant et al 2012 (64)	Estados Unidos (California)	2005-2010	76	2 632 058	1:34 632	2,9
Feuchtbaum et al 2006 (87)	Estados Unidos (California)	2002-2003	18	353 894	1:19 661	5,1
Frazier et al 2006 (45)	Estados Unidos (Carolina Norte)	1997-2005	8	944 078	1:118 010	0,85
Comeau et al 2004 (84)	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	6	318 535	1:53 089	1,9
<b>Total América</b>			<b>108</b>	<b>4 248 565</b>	<b>1:39 338</b>	<b>2,5</b>
<b>ASIA</b>						
Chien et al 2013 (30)	Taiwán	2003-2012	8	790 569	1:98 821	1,01
Sahai et al 2011 (36)	India (Andhra Pradesh)	2006-2008	0	4 870	-	-
Niu et al 2010 (40)	Taiwán	2000-2009	5	592 717	1:118 543	0,84
Gu et al 2008 (85)	China (Shanghai)	2003-2007	2	116 000	1:58 000	1,73
Yoon et al 2005 (46)	Corea del Sur	2001-2004	1	79 179	1:79 179	1,3
<b>Total Asia</b>			<b>16</b>	<b>1 583 335</b>	<b>1:98 958</b>	<b>1,01</b>
<b>OCEANIA</b>						
Wilcken et al 2009 (42, 56)	Australia	1998-2002	4	461 500	1:115 375	0,87
<b>Total Oceanía</b>			<b>4</b>	<b>461 500</b>	<b>1:115 375</b>	<b>0,87</b>
<b>TOTAL MUNDIAL</b>			<b>154</b>	<b>8 937 367</b>	<b>1:58 035</b>	<b>1,72</b>

Fuente: elaboración propia.

a: Baden-Württemberg, Rhineland-Palatinate, North Rhine-Westphalia.

La tasa de detección global mundial es de un caso por cada 58 035 RN (1,72 casos por cada 100 000), destacando América que obtuvo una tasa 1,5 veces superior a la mundial y, en concreto, el programa de cribado de California (64, 87).

En lo que se refiere a España, según los datos publicados por la AECNE (7), durante el periodo 2001-2012 se detectaron 11 casos de SCADD mostrando una tasa de detección de 1: 93 962 RN (datos no incluidos en la tabla 9). Específicamente, solo se dispone de los datos del programa gallego de cribado, que mostró la tercera mayor tasa de detección con 2,4 casos por cada 100 000 nacimientos (55).

Ambos programas de cribado son los únicos de los incluidos en esta revisión, que además de la cuantificación de C4 determinan la concentración de EMA (31, 64).

## 5.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba

En la tabla 10 se muestran los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN obtenidos en aquellos programas y estudios de cribado que aportan los datos necesarios.

La sensibilidad y el VPN fueron del 100%, excepto en un estudio (64) debido a la detección de 3 falsos negativos, por lo que la sensibilidad se situó en el 96%. La especificidad fue muy próxima al 100% en todos los casos y el VPP fue variable, debido a la obtención de falsos positivos (ver apartado 5.2.3), y oscilando entre el 11,54% (35) y el 21,6%, aunque llegó a alcanzar el 66,6% (31).

Todos los estudios incluidos en esta revisión, excepto dos (64, 85), especificaron el protocolo de toma de muestra y el proceso de análisis, en el que de forma general y con algunas variaciones se incluía la obtención de una segunda muestra de sangre impregnada en papel para la repetición del análisis en caso de obtener un resultado positivo en el primero (rellamada).

**Tabla 10. SCADD: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado**

Estudio	Población cribada	Marcador cribado	Sens.	Esp.	VPP	VPN
Chien et al 2013 (30)	790 569	C4	100	-	-	-
Programa gallego (31)	210 165 <sup>a</sup>	C4, EMA	100	99,99	66,6	100
Gallant et al 2012 (64)	2 632 058	C4, EMA, MS	96	99,98	18,4	99,99
Lund et al 2012 (57)	190 287	C4 (primario) C4/C3 o C4/C2	0	99,99	0	99,99
Lindner et al 2011 (34)	1 084 195	C4	100	-	-	-
Kasper et al 2010 (38)	622 489	C4 (primario) C4/C2, C4/C3	100	-	-	-
Niu et al 2010 (40)	592 717	C4	100	99,98	4,3	100
Wilcken et al 2009 (42, 56)	461 500	C4	100	-	-	-
Gu et al 2008 (85)	116 000	C4, C3, C6	100	-	-	-
La Marca et al 2008 (44)	160 000	C4	100	-	-	-
Feuchtbaum et al 2006 (87)	353 894	-	100	99,97	21,6	100
Frazier et al 2006 (45)	239 415 <sup>b</sup>	C4	-	99,99	-	100
Comeau et al 2004 (37, 84)	160 000 <sup>c</sup>	C4	100	99,98	15	100
Schulze et al 2003 (35)	250 000	C4	100	99,99	11,54	100

Fuente: elaboración propia. EMA: ácido metilmalónico, MS: ácido metilsuccínico.

a: periodo 2000-2010. b: Periodo 2003-2004 durante el que se mantuvieron los puntos de corte. c: Periodo 1999-2001.

Teniendo en cuenta que no todos los programas de cribado incluidos aportan los datos necesarios y para el conjunto de enfermedades cribadas en sus respectivos paneles, la tasa de rellamada osciló entre el 0,05% y el 0,38% (35, 38, 44, 46, 56) y la tasa de rellamada específica para la SCADD fue del 0,018% (40). Para reducir la tasa de rellamada algunos programas de cribado, en caso de obtener un resultado positivo, reanalizan por duplicado la primera muestra de sangre seca y, en función del resultado obtenido, recogen una segunda muestra (35, 38, 39, 45, 57), oscilando la tasa de reanálisis por duplicado específica para la SCADD entre el 0,02% (84) y el 0,007% (45).

En los estudios de Niu et al (40) y de Frazier et al (45) se establecieron dos puntos de corte para la C4, uno límite (*borderline*) y otro diagnóstico. Si el resultado de la primera prueba estaba por encima del umbral diagnóstico se derivaba de inmediato al centro de confirmación, pero si la muestra superaba el umbral límite pero no el diagnóstico, en un caso (40) se repetía la toma de muestra y se enviaba a confirmación si éste estaba fuera del rango

normal, y en el otro (45), se reanalizaba por duplicado la misma muestra de sangre enviándose a confirmación si ésta volvía a ser positiva. En Niu et al (40), 112 muestras superaron el umbral límite, la tasa de rellamada específica para la C4 fue del 0,018% confirmándose 2 casos y, en Frazier et al (45), la tasa de reanálisis por duplicado para la C4 fue del 0,007% y todas las muestras que superaron el umbral límite en la prueba inicial se normalizaron en la repetición.

La elevación de la concentración plasmática de C4 es característica de la SCADD pero no diagnóstica, ya que se puede observar en otros defectos de la oxidación de los ácidos grasos, como en la IBDH, en la encefalopatía etilmalónica o en la acidemia glutárica tipo II (GA-II), entre otros. Existen algoritmos que ayudan a su diferenciación, en los que se tienen en cuenta, especialmente, la elevada excreción urinaria de EMA (47, 71). Estas diferencias no parecen haber influido en la sensibilidad, especificidad y VPN de la prueba, ya que al comparar los resultados de los programas de cribado en los que se determinó exclusivamente la concentración de C4 (30, 34, 35, 40, 42, 44, 84) con los que incluyeron la medida de EMA (31, 55, 64) o los cocientes basados en C4 (38), no se observó ningún impacto en la sensibilidad, especificidad o VPN pero sí en el VPP debido a la obtención de falsos positivos (ver apartado 5.2.3).

En el programa de cribado californiano (64), exclusivo para la SCADD, no se especificó el proceso de análisis pero definieron caso como el incremento de la concentración plasmática de C4 o el incremento de C4 y de otro marcador adicional, seguido de la confirmación del incremento de C4 y/o EMA con/sin incremento del ácido metilsuccínico (MS). Se detectaron 9 casos de IBDH, 4 de FIGLU (deficiencia de formiminotransferasa) y uno de encefalopatía etilmalónica y, todos ellos presentaron elevación aislada de C4. Entre los RN con elevación de C4 y de otros marcadores, identificaron 3 casos de MCADD, uno de MADD y otro de GA-II. Sus autores concluyen que el valor inicial de C4 no es un buen predictor de la gravedad de la enfermedad y que los marcadores adicionales de confirmación (EMA y MS) se correlacionan mejor con el fenotipo. Otros seis programas de cribado también incluyeron el diagnóstico de la IBDH como parte del diagnóstico diferencial de la SCADD (37-39, 44, 45, 57), resaltando la importancia de diferenciar la causa de la elevación de C4 obtenida en el proceso de cribado.

### 5.2.3 Tasa de falsos positivos y VPP

En la tabla 11 se puede ver el número absoluto y porcentaje de falsos positivos de los programas de cribado en los que los datos están disponibles.

Este fue del 0,013% para el conjunto de estudios, es decir, 13 RN en un centro que criba 100 000 neonatos al año. El mayor porcentaje ascendió al 0,02% y se obtuvo en tres programas de cribado (40, 84, 87) que coincidieron en determinar como marcador primario de cribado únicamente el incremento de C4.

Como se comentó anteriormente, el incremento de la butirilcarnitina (C4) y de su isómero isobutirilcarnitina definen respectivamente dos patologías diferentes (SCADD e IBDH) que no pueden ser diferenciadas exclusivamente mediante la determinación de C4 por MS/MS, lo cual representa una limitación del método. Además, el nivel de C4, junto con C3 y C2, puede estar aumentado en pacientes que reciben administración de carnitina, en pacientes con cetosis o en muestras de pacientes recién fallecidos, originando resultados falsos positivos (83).

**Tabla 11. SCADD: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos**

Estudio	Población cribada	Marcador cribado	VP	FP	%FP	VPP
Programa gallego (31)	210 165 <sup>a</sup>	C4; EMA	4	2	0,0009	66,6
Gallant et al 2012 (64)	2 632 058	C4, EMA, MS	76	336	0,012	18,4
Lund et al 2012 (57)	190 287	C4; C4/C3 o C4/C2	0	2	0,0011	0
Niu et al 2010 (40)	592 717	C4	5	111	0,02	4,3
Feuchtbaum et al 2006 (87)	353 894	-	18	72	0,02	21,6
Frazier et al 2006 (45)	239 415 <sup>b</sup>	C4	0	17	0,007	-
Comeau et al 2004 (37, 84)	160 000 <sup>c</sup>	C4	5	28	0,02	15
Schulze et al 2003 (35)	250 000	C4	3	23	0,01	11,54
<b>Total</b>	<b>4 628 536</b>		<b>111</b>	<b>591</b>	<b>0,013</b>	<b>15,8</b>

Fuente: elaboración propia. EMA: ácido metilmalónico, MS: ácido metilsuccínico.

a: Período 2000-2010. b: Período 2003-2004 durante el que se mantuvieron los puntos de corte. c: Período 1999-2001.

En el programa de cribado californiano (64) se observa que al utilizar únicamente la C4 como marcador obtienen 293 FP que se reducen a 32 (en un 89%) cuando utilizan el incremento de C4 y de otros marcadores (no especificados). Para reducir el número de falsos positivos algunos programas de cribado utilizan como marcadores adicionales la excreción urinaria de EMA (31, 55, 64) o cocientes basados en C4, como C4/C2 y/o C4/C3 (38, 46, 57), reduciéndose el porcentaje de FP un 0,019% y un 0,018%, respectivamente.

En Feuchbaum et al (87), el protocolo utilizado fue diferente: los resultados positivos fueron revisados por un químico clínico que decidía si el caso debía ser enviado a confirmación diagnóstica. Para reducir la tasa de falsos positivos enviados a confirmación, los resultados clínicamente insignificantes eran recalificados. Los casos de elevaciones leves de marcadores, indicios de hiperalimentación o elevaciones de marcadores no asociadas con enfermedad clínica, tampoco fueron derivados. Para el total de enfermedades cribadas por MS/MS, la tasa de falsos positivos pasó del 0,49% inicial al 0,07% en el último año del estudio piloto.

Para el conjunto de estudios el VPP fue del 15,8%, aunque con grandes variaciones entre los estudios. En función del marcador cribado se observa que al determinar exclusivamente la concentración plasmática de C4 el VPP osciló entre el 4,3% y el 15% (35, 40, 84) y éste se incrementa hasta el 66,6% al incluir la determinación urinaria de EMA (31, 55).

En el programa de cribado realizado en Galicia (55), simultáneamente a la muestra de sangre seca impregnada en papel se tomó una de orina. Si el resultado del análisis de la primera muestra de sangre era positiva se realizaba análisis de la muestra de orina por MS/MS. Si los resultados eran claramente patológicos, el paciente era derivado a la unidad de diagnóstico y tratamiento. Si los resultados eran positivos, pero no indicativos de enfermedad grave, se solicitaba una segunda muestra de sangre para la repetición de las pruebas. El programa detectó 5 casos que presentaban exclusivamente elevación persistente de C4 y el resto de marcadores normales, y en particular, EMA normal, por lo que no fueron derivados a confirmación (31). Con este protocolo de cribado el VPP ascendió al 66,6%.

#### 5.2.4 Falsos negativos de la prueba

Para conocer la verdadera tasa de falsos negativos sería necesario realizar un seguimiento a largo plazo de la mortalidad infantil y establecer un registro de todos los casos diagnosticados clínicamente (45). Teniendo en cuenta que los resultados son aproximados y para el conjunto de programas de cribado incluidos, en más de 8 900 000 RN se obtuvieron 4 FN procedentes únicamente de dos estudios (57, 64), lo que confirma la elevada sensibilidad y valor predictivo negativo de la prueba.

En el programa de cribado californiano (64) se detectaron 3 FN que presentaron una concentración inicial de C4 muy inferior al umbral establecido. El resultado del análisis de confirmación de uno de ellos mostró un importante aumento de la concentración urinaria de EMA y de MS.

Permaneció asintomático y únicamente mantuvo medidas dietéticas preventivas. Estos FN se debieron al elevado umbral de corte establecido ( $>1,8$   $\mu\text{mol/L}$ ).

El otro FN procede de un programa europeo (57), en el que el cribado de la SCADD se inicia como parte de una experiencia piloto en 2002 pero ésta cesa en 2006 y la enfermedad no se llega a incluir en el panel rutinario porque en la mayoría de los pacientes detectados la enfermedad se presenta de manera benigna (57). En este caso la muestra de sangre se recogió entre el 4º y el 9º día de vida y se utilizó como marcador principal la elevación de C4 y dos cocientes basados en C4 como marcadores adicionales (C4/C3 y C4/C2). Este FN podría ser debido al retraso en el momento de la toma de muestra (piloto: 4º-9º día vs rutinario: 2º-3º día) o las modificaciones en el método analítico que se realizaron a lo largo del periodo de estudio, pero al no especificar el año en que se produjo no queda claro si se pudo haber evitado con el cambio de protocolo.

En las tablas 12 y 13 se pueden ver las características y parámetros de validez analítica de los programas de cribado de la deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta incluidos en esta revisión.

**Tabla 12. SCADD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I)**

Estudio	Lugar	Período estudio	Edad de cribado	Puntos de corte ( $\mu\text{mol/L}$ )	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN
Chien et al 2013 (30)	Taiwán	2003-2012	48-72h	$C4 \geq 0,79$	8	790 569	1:98 821	1,01
Programa gallego de cribado de metabopatías (31, 55)	España (Galicia)	2000-2013	48h tras ingesta proteica	$C4 > 0,94$ ; EMA	7	291 996	1:41 714	2,39
Gallant et al 2012 (64)	Estados Unidos (California)	2005-2010	-	$C4 > 1,8$ EMA $> 20,2$ MS $> 7$	76	2 632 058	1: 34 632	2,9
Lund et al 2012 (57)	Dinamarca, Islas Feroe, Groenlandia	2002-2006	2º-3º día	$C4 > 1,5$ $C4/C3 > 2,5$ o $C4/C2 > 0,14$	0	190 287	-	-
Lindner et al 2011 (34, 35)	Alemania (3 estados) <sup>a</sup>	1999-2009	<2002: 3º-5º día $\geq 2002$ : 36-72h	$C4 > 2$	9	1 084 195	1:120 466	0,83
Sahai et al 2011 (36, 37)	Andhra Pradesh (India)	2006-2008	24-72h	$C4 > 1,9$	0	4 870	-	-
Kasper et al 2010 (38)	Austria	2002-2009	36-72h	Primario: $C4$ $C4/C2$ , $C4/C3$	4	622 489	1:155 622	0,64
Loukas et al 2010 (39)	Grecia	2007-2009	72h	$C4 > 1,69$ ; $C4/C2 > 0,18$	0	45 000	-	-
Niu et al 2010 (40)	Taiwán	2000-2009	48h o 24h tras 1ª ingesta	Borderline: $C4 > 0,8$ Positivo <sup>b</sup> : $C4 > 1,5/1,6$	5	592 717	1:118 543	0,84
Wilcken et al 2009 (42, 43, 56)	Australia	1998-2002	48-72h	$C4 > 1,6$	4	461 500	1:115 375	0,87
Gu et al 2008 (85, 86)	Shanghai (China)	2003-2007	72h	$C3 > 4$ ; $C4 < 0,6$ ; $C6 < 0,2$	2	116 000	1:58 000	1,73
La Marca et al 2008 (44)	Italia (Toscana)	2002-2008	48-72h	$C4 > 0,92$	3	160 000	1:53 333	1,9
Feuchtbaum et al 2006 (87)	EE.UU. (California)	2002-2003	-	-	18	353 894	1:19 661	5,1
Frazier et al 2006 (45)	EE.UU. (Carolina Norte)	1997-2005	>24h	Borderline: $C4 > 2$ Positivo: $C4 > 5$	8	944 078	1:118 010	0,85
Yoon et al 2005 (46)	Corea del Sur	2001-2004	48-72h	$C4 > 1,47$ $C4/C3 > 0,92$	1	79 179	1:79 179	1,3
Comeau et al 2004 (37, 84)	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	1999-2001: 1º-3º día >2001: Peso $\geq 2 500$ g	$C4 > 1,9$	6	318 535	1:53 089	1,9
Schulze et al 2003 (35)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	3º-7º día	$C4 > 2$	3	250 000	1:83 300	1,2

Fuente: elaboración propia.

a: Baden-Württemberg, Rhineland-Palatinate, North Rhine-Westphalia.

b: En el estudio participaron tres centros diagnósticos con puntos de corte diferentes



**Tabla 13. SCADD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II)**

Estudio	Período	Edad cribado	Puntos de corte (μmol/L)	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
Chien et al 2013 (30)	2002-2013	48-72h	C4≥0,79	790 569	-	8	0	-	-	100	-	-	-
Programa gallego de cribado de metabolopatías (31)	2000-2010	48h tras ingesta proteica	C4>0,94; EMA	210 165	210 159	4	0	2	0,0009	100	99,99	66,6	100
Gallant et al 2012 (64)	2005-2010	-	C4>1,8 EMA>20,2 MS>7	2 632 058	2 631 643	76	3	336	0,012	96	99,98	18,4	99,98
Lund et al 2012 (57)	2009-2011	2º-3º día	C4>1,5 C4/C3>2,5 o C4/C2>0,14	190 287	190 284	0	1	2	0,0011	0	99,99	0	99,99
Lindner et al 2011 (34, 35)	1999-2009	<2002: 3º-5º día ≥2002: 36-72h	C4>2	1 084 195	-	9	0	-	-	100	-	-	-
Sahai et al 2011 (36, 37)	2006-2008	24-72h	C4>1,9	4 870	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Kasper et al 2010 (38)	2002-2009	36-72h	Primario: C4 C4/C2, C4/C3	622 489	-	4	0	-	-	100	-	-	-
Loukas et al 2010 (39)	2007-2009	72h	C4>1,69; C4/C2>0,18	45 000	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Niu et al 2010 (40)	2000-2009	48h o 24h tras 1ª ingesta	Borderline: C4>0,8 Positivo <sup>a</sup> : C4>1,5/1,6	592 717	592 601	5	0	111	0,02	100	99,98	4,3	100
Wilcken et al 2009 (42, 43, 56)	1998-2002	48-72h	C4>1,6	461 500	-	4	0	-	-	100	-	-	-
Gu et al 2008 (85, 86)	2003-2007	72h	C3>4; C4<0,6; C6<0,2	116 000	-	2	0	-	-	100	-	-	-
La Marca et al 2008 (44)	2002-2008	48-72h	C4>0,92	160 000	-	3	0	-	-	100	-	-	-
Feuchtbaum et al 2006 (87)	2002-2003	-	-	353 894	353 804	18	0	72	0,02	100	99,97	21,6	100
Frazier et al 2006 (45)	2003-2004 <sup>b</sup>	>24h	Borderline: C4>2 Positivo: C4>5	239 415	239 398	0	0	17	0,007	-	99,99	-	100
Yoon et al 2005 (46)	2001-2004	48-72h	C4>1,47 C4/C3> 0,92	79 179	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Comeau et al 2004 (37, 84)	1999-2001	1º-3º día	C4>1,9	164 000 <sup>c</sup>	163 967	5	0	28	0,02	100	99,98	15	100
Schulze et al 2003 (35)	1998-2001	3º-7º día	C4>2	250 000	249 974	3	0	23	0,01	100	99,99	11,54	100

Fuente: elaboración propia.

a: En el estudio participaron tres centros diagnósticos con puntos de corte diferentes.

b: Período 2003-2004 durante el que se mantuvieron los mismos puntos de corte.

c: Período 1999-2001

## 5.2.5 Beneficios del cribado de SCADD

Al igual que el caso del déficit primario de carnitina, se considera beneficio a la prevención de la mortalidad y la morbilidad en los RN con diagnóstico confirmado que precisan tratamiento, que no hayan sido diagnosticados anteriormente, y que durante el seguimiento permanecen asintomáticos.

El 98% del total de casos de SCADD confirmados entre todos los programas y estudios de cribado evaluados en esta revisión estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico y, aunque no todos recibieron tratamiento, presentaron igualmente un desarrollo normal.

Para poder estimar el porcentaje de pacientes potencialmente beneficiados por el cribado es necesario conocer el número en los que el tratamiento precoz evitó la aparición de secuelas irreversibles. Sin embargo, la evolución favorable que presentan los pacientes detectados mediante MS/MS, con independencia de la administración o no del tratamiento, y la incertidumbre existente sobre la eficacia del mismo, hecho que se refleja en la discordancia encontrada entre los protocolos de los diferentes programas de cribado (30, 34, 40), impiden estimar este dato.

Por otra parte, la historia natural de la enfermedad tampoco está claramente definida y no existe una clara correlación genotipo-fenotipo, por lo que es muy difícil predecir que pacientes desarrollaran realmente la enfermedad, lo que complica la evaluación de su beneficio (57, 79, 88).

Se ha demostrado que existen diferencias en la frecuencia del fenotipo y en el desarrollo neurológico entre los pacientes diagnosticados por clínica o por cribado selectivo y los diagnosticados por cribado neonatal (76). Los primeros presentan una sintomatología variable que puede incluir retraso en el habla, hipoglucemia, epilepsia y alteraciones de la conducta, aunque la mayoría de los casos evolucionan favorablemente y no presentan secuelas en el crecimiento. Los segundos en cambio, son principalmente asintomáticos, por lo general no precisan tratamiento y presentan buen pronóstico (64). Algunos autores consideran que estas diferencias podrían explicarse por la prevención de los efectos adversos gracias al diagnóstico y tratamiento precoz o a que la deficiencia enzimática confiere cierta susceptibilidad a padecer la enfermedad precisando de otros factores genéticos y/o ambientales para manifestarse clínicamente. Además, antes de la implementación del MS/MS en los programas de cribado, los casos diagnosticados eran mayoritariamente benignos y el resto de familiares diagnosticados posteriormente tampoco desarrollaban clínica, lo que plantea más incertidumbre sobre su

inclusión en los paneles de cribado. Con respecto al genotipo, se ha demostrado que el MS/MS es capaz de detectar pacientes con SCADD portadores de mutaciones patógenas (SCADD clásica) o variantes comunes presentes en la población general (SCADD variante), pero se desconoce por qué la SCADD, incluso cuando se asocia a mutaciones patógenas, se presenta como una enfermedad leve, es decir, no desarrolla el fenotipo clínico (64, 76, 79).

En el estudio piloto de Lund et al (57) se incluyen datos de una cohorte de 82 930 RN cuyos padres rehusaron el cribado, detectando clínicamente 3 casos. En uno de ellos, la sintomatología podría deberse a la presencia simultánea del síndrome Möbius. Los otros dos casos eran hermanos, uno de ellos dismórfico y con retraso mental y el otro, diagnosticado posteriormente, fue clínicamente normal a pesar de presentar la misma mutación que su hermano.

Países como Australia (33), Dinamarca (57), Holanda (89), Reino Unido (90) o Canadá (88) consideran que la mayoría de los pacientes afectados de SCADD presentan un riesgo muy bajo de desarrollar los síntomas y signos de la enfermedad por lo que la califican como una enfermedad benigna. Mantienen serias dudas sobre la utilidad clínica de su cribado (59) por lo que no la incluyen en sus respectivos paneles. Taiwán por ejemplo, sí realiza su cribado pero por protocolo no somete a tratamiento a ninguno de los casos detectados porque también considera la SCADD una enfermedad benigna (30). Esto contrasta con el protocolo de otro programa asiático, en el que a pesar de que también considera la SCADD una enfermedad leve si inicia tratamiento precoz por precaución (46).

Entre los posibles beneficios de su cribado, mayoritariamente de tipo social y familiar, se citan la disminución de la ansiedad familiar y el consejo genético (91).

## **Resumen del cribado de la deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta**

- La SCADD es una enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva causada por el déficit del enzima Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta, que interviene en la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena corta (4-6 átomos de carbono).
- La incidencia es desconocida, si bien se estima que podría afectar a uno de cada 40 000-100 000 RN. No se tienen datos fidedignos de su prevalencia.
- Se considera una enfermedad multifactorial y poligénica y se cree que la presencia de dos polimorfismos comunes en la población general, el 511C>T y el 625G>A, son un factor de susceptibilidad que requieren la presencia de otros factores genéticos y ambientales.
- La clínica puede presentarse en las primeras semanas de vida (forma neonatal) con somnolencia, cambios de comportamiento, irritabilidad, falta de apetito, fiebre, diarrea y vómitos y puede llegar a provocar acidosis metabólica, debilidad muscular y/o deterioro neurológico. Sin embargo, la mayoría de los casos se presentan de manera progresiva antes de los 5 años de edad, con hipotonía y retraso en el desarrollo. La forma de presentación adulta afecta principalmente a los músculos tras un esfuerzo físico intenso, ocasionando problemas musculares, como dolor, debilidad o miopatía crónica. El genotipo parece correlacionarse bien con los hallazgos bioquímicos, pero no predice el fenotipo clínico.
- La mayoría de los casos diagnosticados por MS/MS permanecen asintomáticos y presentan buen estado de salud por lo que se cuestiona su relevancia clínica y la utilidad de su detección precoz. Por estas razones, diversos países europeos excluyen la SCADD de sus paneles de cribado.
- El pronóstico es bueno en los pacientes asintomáticos y variable en aquellos que muestran manifestaciones de la enfermedad, aunque los signos y síntomas a menudo mejoran y desaparecen por completo durante el seguimiento.
- El diagnóstico se basa en la elevación, durante las descompensaciones metabólicas, de la concentración plasmática de butirilcarnitina (C4) y/o del ácido etilmalónico (EMA) y derivados en orina. Para la confirmación diagnóstica se realiza la cuantificación de ácidos orgánicos en orina por CG/MS, la cuantificación de acilcarnitinas en plasma mediante MS/MS, la determinación de la actividad enzimática en biopsia muscular o en fibroblastos de piel cultivados y el estudio del gen. El incremento de la butirilcarnitina (C4) y de su isómero isobutirilcarnitina definen respectivamente a dos patologías diferentes (SCADD e IBDH) que no pueden ser diferenciadas exclusivamente mediante la determinación de C4 por MS/MS, lo que representa una limitación del método y resalta la importancia de su diagnóstico diferencial.
- La necesidad de tratamiento es cuestionable y existe incertidumbre sobre la eficacia del mismo en la prevención de la morbi-mortalidad. Tampoco existe un claro consenso sobre las recomendaciones de tratamiento dietético o la suplementación con carnitina y/o riboflavina. A largo plazo, el tratamiento no mejora de forma significativa la evolución clínica y en general, los síntomas mejoran con la edad.
- La sensibilidad y el VPN fueron del 100% en todos los estudios incluidos en esta revisión excepto en uno, debido a la obtención de 3 FN. La especificidad fue próxima al 100% y el VPP global del 15,8%, aunque muy variable debido a la obtención de FP. La determinación exclusiva de la concentración de C4 por MS/MS no discrimina entre la SCADD y la IBDH, mejorando la capacidad discriminatoria la inclusión de la concentración de EMA y/o MS y/o diferentes cocientes basados en C4.
- Entre los beneficios del cribado se citan el consejo genético a la familia y la disminución de la ansiedad familiar.

# 6 Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Número de Orphanet:</b> ORPHA26793</li><li>• <b>Sinónimos:</b> deficiencia de VLCAD, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, déficit de VLCAD, VLCADD</li><li>• <b>Prevalencia:</b> 1-9/100 000</li><li>• <b>Herencia:</b> Autosómica recesiva</li><li>• <b>Edad de inicio:</b> Neonatal/infancia</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>CIE-10:</b> E71.3</li><li>• <b>OMIM:</b> 201470</li><li>• <b>UMLS:</b> -</li><li>• <b>MeSH:</b> -</li><li>• <b>MedDRA:</b> -</li><li>• <b>SNOMED CT:</b> 237997005</li></ul> |
|--|---|

Es un error congénito del metabolismo de los ácidos grasos de cadena muy larga, causado por la deficiencia o disfunción de la enzima Acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCAD) que interviene en la primera etapa de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, siendo específica para los de 14 a 20 átomos de carbono. En condiciones de descompensación metabólica, este déficit provoca la acumulación en sangre y orina de ácidos grasos, así como de sus derivados conjugados con la carnitina y ácidos dicarboxílicos, afectando especialmente al corazón, hígado y músculos. La clínica aparece generalmente en el periodo neonatal o en la infancia, siendo esta forma de presentación más grave y letal que la de la adolescencia o edad adulta.

## 6.1 Características de la enfermedad

### 6.1.1 Incidencia al nacimiento y prevalencia de la enfermedad

La incidencia de casos de VLCADD se ha incrementado notablemente desde la introducción de la espectrometría de masas en tándem (61), ya que permite identificar los fenotipos de gravedad leve y/o moderada que podrían no ser diagnosticados mediante la clínica (92). Se estima una incidencia mundial de 1 caso por cada 50 000–120 000 recién nacidos (93). En Estados Unidos afectaría a 1 de cada 40 000 a 120 00 RN (94), mientras que en Europa se desconoce su incidencia exacta (95). En Ontario se han identificado 11 casos nuevos en el periodo 2006-2011, lo que equivaldría a una incidencia de

1 caso por cada 145 000 recién nacidos (6). En España se ha observado una incidencia similar (1:147 655) con la confirmación de 7 casos para el periodo 2001-2012 (7).

El cribado neonatal ha demostrado que este ECM es más prevalente de lo que se sospechaba anteriormente. La mayoría de los niños identificados por cribado neonatal están asintomáticos durante el seguimiento, lo que sugiere que estos individuos podrían no haber sido diagnosticados en los años precedentes al cribado poblacional, desconociéndose su prevalencia exacta (96). Se han comunicado alrededor de 400 casos en todo el mundo. A nivel europeo, según los resultados de un estudio promovido por la Comisión Europea para evaluar las prácticas del cribado neonatal de las enfermedades raras en los estados miembros, la prevalencia estimada en Portugal es de 1:73 244 RN, en Austria de 1:89 000 RN y en Hungría de 1:181 288. Hay que mencionar que estos datos son orientativos ya que de los 34 países en los que se realizó el estudio, sólo 3 de los 11 que cribaron la VLCADD aportaron este dato que además procede de un solo año (10).

### 6.1.2 Bases metabólicas y moleculares de la VLCADD

La Acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga es una flavoproteína transferidora de electrones enzima dependiente que actúa en la membrana mitocondrial interna y que acepta como sustrato específico Acil-CoAs de más de 14 átomos de carbono (97). Esta proteína es codificada por el gen *ACADVL* que se localiza en el cromosoma 17 y tiene aproximadamente 5,4Kb de longitud y 20 exones (23, 96).

El espectro mutacional es muy heterogéneo, habiéndose descrito más de 100 mutaciones patógenas diferentes. Una de las más frecuentes es la c.848T>C donde la valina se sustituye por alanina en la posición 283. Representa aproximadamente el 20% del total detectado mediante cribado neonatal y los pacientes desarrollan clínica. El resto de variantes patógenas, como la c.779C>T, c.1226C>T, c.1322G>A o c.1405C>T, entre otras, se consideran recurrentes pero su frecuencia global es desconocida. En el estudio de Andresen et al (98) se identificaron 58 mutaciones diferentes entre los 55 casos investigados, y en el de Laforêt et al (99) se identificaron 10 variaciones diferentes en 13 pacientes, 5 de ellas no descritas previamente (c.455G>A, c.535G>T, c.1349G>A, c.1500\_1502del y c.1613G>C), destacando la c.779C>T como la más prevalente. Los individuos homocigotos para dos mutaciones completas (*null*) generalmente producen el fenotipo más grave debido a la ausencia total de la actividad del enzima, por lo que se apunta a la existencia de una fuerte correlación genotipo-fenotipo (93, 96,

98, 100). Los fenotipos más leves presentan una actividad enzimática residual entre el 6% y el 12% y se asocian a mutaciones por cambio de sentido, inserciones o deleciones, lo que refuerza la correlación genotipo-fenotipo. Hoffmann et al (92), tras analizar la actividad enzimática de 176 pacientes con sospecha de VLCADD detectados mediante MS/MS, concluyen que una actividad enzimática residual inferior al 10% es claramente diagnóstica e indica pacientes en riesgo de desarrollar enfermedad clínica, pero la relevancia clínica de una actividad enzimática superior es incierta.

Esta patología se hereda como un rasgo autosómico recesivo y afecta por igual tanto a hombres como a mujeres (96, 101, 102).

La VLCAD controla un punto crítico en el suministro de electrones a la cadena respiratoria que tiene lugar durante la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y además, controla la ruta de formación de cuerpos cetónicos. Su déficit causa un bloqueo en la oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga, es decir, de 14 a 20 átomos de carbono y, en consecuencia, afecta a la conversión de grasa en energía, especialmente a la capacidad de mantener el gasto cardíaco, de adaptarse a los periodos de ayuno y a la capacidad de producir energía durante el ejercicio intenso. Esto hace que, en condiciones de descompensación metabólica provocadas por situaciones de estrés (ayuno, infecciones con vómitos, ejercicio prolongado o termogénesis inducida por el frío), se acumulen en sangre y orina dichos ácidos y sus derivados conjugados con la carnitina (acilcarnitinas) y ácidos dicarboxílicos, provocando efectos tóxicos en el organismo, especialmente en el corazón, hígado y músculo, como cardiomiopatía dilatada o hipertrófica, hígado graso, miopatía progresiva, debilidad muscular, rbdomiolisis y mioglobulinuria (6, 25, 94, 96, 103).

La actividad de la VLCAD se solapa con la de cadena larga (LCAD), cuestionándose la existencia del déficit de LCAD debido a la escasa actividad que muestra este enzima en los fibroblastos y en el corazón y a su insignificante papel en la producción de energía. Actualmente, la mayoría de los pacientes con sospecha previa de déficit de LCAD son rediagnosticados como VLCAD (23, 25, 61, 102) y algunos programas como el de Nueva Inglaterra (84) no considera la LCAD una enfermedad.

### 6.1.3 Historia natural y características de la enfermedad

La deficiencia de VLCAD se caracteriza por diferentes presentaciones que incluyen desde cardiomiopatía neonatal e hipoglucemia hipocetósica infantil hasta miopatía de comienzo en la edad adulta.

Se han descrito tres fenotipos de diferente gravedad y edad de inicio (23, 59, 61, 91, 95, 96, 101, 103, 104):

*Forma neonatal: grave, miopática con fallo multiorgánico (VLCAD-C)*

Representa aproximadamente el 50% de los casos diagnosticados y se caracteriza por un inicio precoz, generalmente entre los primeros días y los primeros meses de vida. Cursa con cardiomiopatía hipertrófica o dilatada, derrame pericárdico y arritmias, así como hipotonía, hepatomegalia e hipoglucemia intermitente. La primera descompensación metabólica, generalmente antes de los 8 meses de edad, es altamente letal y cursa con náuseas, vómitos y/o letargia tras un periodo de ayuno que progresa a convulsiones o coma en las primeras horas tras el inicio de los síntomas. Sin tratamiento, la mortalidad es elevada y suele producirse durante el primer año de vida, generalmente a causa de la cardiomiopatía y las arritmias.

*Forma infantil: moderada, hepática con hipoglucemia hipocetósica (VLCAD-H)*

Afecta aproximadamente al 30% de los casos, es más moderada, no produce alteraciones cardíacas y presenta menor mortalidad. Suele presentarse entre los 2 y los 6 años de edad y se caracteriza por desarrollar hipoglucemia hipocetósica inducida por el ayuno o por procesos infecciosos, encefalopatía y hepatomegalia, a menudo con acidosis leve, aumento de transaminasas e hiperamonemia. Algunos niños nunca manifiestan síntomas y solo se detectan después de haber diagnosticado la enfermedad en un familiar, aunque sin tratamiento también puede ser letal.

*Forma adolescente o adulta: miopática tardía (VLCAD-M)*

El 20% de los casos se producen de forma progresiva a partir de los 10 años de edad, en la adolescencia o en la edad adulta y son inducidos por el ejercicio, el ayuno o el estrés. No se produce afectación cardíaca, hepática o hipoglucemia y cursa con fatiga muscular, rabdomiolisis intermitente, calambres musculares y/o dolor e intolerancia al ejercicio, aumento de fosfoquinasa y mioglobinuria que si no se controla adecuadamente puede progresar a fallo renal. Durante el embarazo aumenta el riesgo de desarrollar serias complicaciones, como el síndrome HELLP, y en algunos casos también se han descrito vómitos intensos, dolor abdominal, hipertensión, ictericia, hígado graso y sangrado.

#### 6.1.4 Mortalidad y morbilidad

Se estima que antes de la utilización del cribado neonatal, la VLCADD era responsable del 5% del total de muertes súbitas infantiles (61). A pesar de



que el riesgo de muerte de la VLCADD durante el primer año de vida es elevado, en torno al 75%, la enfermedad es tratable y presenta buen pronóstico tras el diagnóstico. Sin embargo, aproximadamente entre el 10% y el 20% de los casos detectados mediante cribado y sometidos a tratamiento todavía pueden sufrir episodios de rabdomiolisis, aunque otros nunca llegan a desarrollar síntomas (6, 29).

Mathur et al (105) analizaron 37 pacientes con clínica y/o bioquímica compatible con defectos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, en los que el análisis genético confirmó el diagnóstico de VLCADD en 18. La edad de presentación osciló entre los primeros días de vida y los 22 meses de edad. El 89% de los casos de VLCADD debutó en el primer año de vida y la mortalidad total fue del 50%. Doce pacientes (67%) presentaron cardiomiopatía en el primer año de vida y a pesar del tratamiento cardíaco específico 4 fallecieron. Seis pacientes sufrieron una crisis metabólica (33%) falleciendo dos de ellos. Además relatan 3 muertes repentinas entre los primeros días de vida y los 15 meses de edad, en los que el análisis post-mortem reveló esteatosis hepática en dos de ellos.

Resultados similares se obtuvieron en un estudio multicéntrico francés (106) en el que analizaron de forma retrospectiva una cohorte de 187 pacientes menores de 6 años y diagnosticados clínicamente de diversos defectos de la oxidación de los ácidos grasos. La VLCADD representó el 19% del total de defectos de la oxidación analizados (la tercera más frecuente), el 95% de los casos se diagnosticaron antes de los 3 años de edad y el 60% falleció, representando la cuarta tasa de mortalidad más elevada.

En el estudio de Andresen et al (98) se estudian 54 pacientes no cribados y con diagnóstico confirmado de VLCADD. La mortalidad supuso el 37% y en todos los casos debutaron en la infancia, entre 1 y 4 años, presentando el fenotipo más grave.

Aunque la morbilidad producida por la cardiomiopatía puede llegar a ser letal, la disfunción cardíaca es reversible con un tratamiento intensivo precoz y modificación de la dieta (96). Así, en el estudio de Mathur (105) se indica que con un diagnóstico y tratamiento intensivo entre los pacientes que sobrevivieron a la primera descompensación metabólica, se observó en todos los casos una mejoría de la actividad y función cardíaca y una reducción de la gravedad y frecuencia de las crisis metabólicas tras un seguimiento de entre 4 y 18 años.

Una de las series más antiguas y de mayor tamaño es la descrita por Andresen et al (98) que incluye 54 pacientes con diagnóstico confirmado de VLCADD. El 48% se presentó de forma neonatal, el 22% en el primer año, el 15% en la infancia (1-4 años) y el 15% en la edad adulta (>13 años). La hepatomegalia, la cardiomiopatía y la hipotonía fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes, desarrolladas en el 61%, 52% y 50% de los pacientes, respectivamente. El 30% desarrolló hipoglucemia hipocetósica sin cardiomiopatía y el 20% rhabdomiolisis y/o mioglobinuria. El fenotipo neonatal cursó con cardiomiopatía (92%), hepatomegalia (80%) e hipotonía (52%). El fenotipo infantil con hipoglucemia hipocetósica sin cardiomiopatía (76%), hipotonía y hepatomegalia (62%), cardiomiopatía (19%) e hipotonía (14%), y todos los casos de comienzo en la edad adulta presentaron rhabdomiolisis y/o mioglobinuria.

Laforêt y colaboradores describen una serie de 13 pacientes con VLCADD diagnosticados mediante MS/MS entre el nacimiento y los 43 años de edad, cuya clínica persistió en la edad adulta. El 31% inició la sintomatología antes de los 3 años, con episodios de fallo cardiorrespiratorio en los primeros días de vida, episodios de hipoglucemia con rhabdomiolisis que precisaron hospitalización a los 6 y 14 meses, hipoglucemia persistente y fatiga muscular desde el primer año de vida y síndrome similar al de Reye a los 2,5 años. Durante su adolescencia todos desarrollaron hepatomegalia (31%). En los restantes pacientes, el primer síntoma fue la intolerancia al ejercicio (69%) o la mioglobinuria (38%) que se inició entre los 5 y los 13 años de edad. Los autores indican que a pesar de la gravedad de los episodios neonatales, el curso clínico de los pacientes que sobreviven los primeros años de vida es favorable (99).

Con respecto al pronóstico de la enfermedad, la mayoría de los niños detectados mediante cribado neonatal están asintomáticos en el momento del diagnóstico y con la introducción de medidas dietéticas preventivas permanecen asintomáticos durante años (88, 93, 107, 108), aunque se desconoce que pacientes hubiesen desarrollado clínica si el cribado neonatal no se hubiese realizado (56, 88). En las formas de inicio tardío, la sintomatología puede ser leve o intermitente y es posible que incluso algunos individuos no presenten síntomas en toda la vida (96), mientras que otros, a pesar de la adhesión al tratamiento, pueden presentar síntomas intercurrentes de miopatía esquelética que generalmente desarrollan durante el transcurso de una enfermedad o tras realizar ejercicio físico intenso (109). Algún autor considera que cuanto más temprana es la edad de presentación de la enfermedad peor es la tasa de supervivencia (106), que el tratamiento precoz mejora el

pronóstico (6, 91) y que el retraso del inicio del tratamiento se asocia con mayor porcentaje de pacientes sintomáticos (10).

#### 6.1.5 Cribado de la enfermedad

El cribado de la enfermedad se realiza mediante espectrometría de masas en tándem, método con el que se analiza el perfil de acilcarnitinas en la muestra de sangre seca impregnada en papel. Se utiliza como marcador primario de cribado la elevación de tetradecanoilcarnitina o miristoleilcarnitina (C14:1). La elevación de tetradecanoilcarnitina o miristoilcarnitina (C14) y tetradecadienoilcarnitina o miristodienoilcarnitina (C14:2) se utilizan como marcadores secundarios (50, 93, 96, 110). Algunos programas de cribado utilizan otros marcadores adicionales como son los niveles de C12:1, C16, C16:1, C18:1 o los cocientes C14:1/C12:1 o C14:1/C16 (91, 93, 96, 111, 112). En la tabla 14 se resume la edad de cribado y los umbrales de detección utilizados en los estudios incluidos en esta revisión.

El momento de la toma de muestra es similar en prácticamente todos los estudios incluidos, entre el segundo y tercer día de vida tras el nacimiento, salvo los estudios de Vilarinho et al (41) y Schulze et al (35) que llegan al alcanzar el 6º o 7º día.

En este ECM destaca la importancia de que la prueba de cribado se realice de forma precoz, ya que si la muestra de sangre de un RN afectado se obtiene a partir del cuarto día, los niveles plasmáticos de acilcarnitinas de cadena larga podrían ser normales por el incremento de la ingesta calórica tras el nacimiento, de modo que el diagnóstico se haría más difícil (88, 102, 113). Así, en casos asintomáticos confirmados se han detectado niveles normales de C14:1 en la segunda muestra de sangre impregnada en papel tomada entre el 5º y el 7º día de vida (93, 102). Algún autor considera más adecuado utilizar en la segunda muestra la relación C14:1/C10 que el nivel de C14:1, ya que se considera diagnóstica hasta los 4 primeros días de vida (102), mientras que otros prefieren utilizar la relación C14:1/C16 (113).

**Tabla 14. VLCADD: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS**

Estudio	Periodo estudio	Edad de cribado	Puntos de corte ( $\mu\text{mol/l}$ )
Chien et al 2013 (30)	2003-2012	2 <sup>o</sup> -3 <sup>o</sup> día	C14 $\geq$ 0,52; C14:1 $\geq$ 0,52
Programa gallego de cribado de metabolopatías (31)	2000-2010	Hasta Dic 2002: 5 <sup>o</sup> -8 <sup>o</sup> día Dic 2002-2010: 3 <sup>o</sup> día/48h tras la ingesta proteica	C14 $\geq$ 0,65 C14:1 $\geq$ 0,38 C14:2 $\geq$ 0,11
Lund et al 2012 (57)	2002-2011	2 <sup>o</sup> -3 <sup>o</sup> día	Primario: C14:1 $>$ 0,5 Secundario: C14:1/C0 $>$ 0,02 o C14:1/C2 $>$ 0,035
Wilson et al 2012 (33)	2006-2009	48h	-
Lindner et al 2011 (34, 35)	1999-2009	<2002: 3 <sup>o</sup> -5 <sup>o</sup> día $\geq$ 2002: 36-72h	C14:1 $>$ 0,43 o C14 $>$ 0,76
Sahai et al 2011 (36, 37)	2006-2008	24-72h <sup>a</sup>	C14:1 $>$ 0,9 y/o C14:2
Kasper et al 2010 (38)	2002-2009	36-72h	Primario: $\uparrow$ C14:1 Secundario: $\uparrow$ C14, $\uparrow$ C16 Relación: $\uparrow$ C14:1/C6, $\uparrow$ C14:1/C8
Loukas et al 2010 (39)	2007-2009	72h	C14:1 $>$ 0,64; C14 $>$ 0,81; C16:1 $>$ 0,34; C14:1/C16 $>$ 0,25
Niu et al 2010 (40)	2000-2009	48h o 24h tras la 1 <sup>a</sup> ingesta	<i>Borderline</i> : C14:1 $>$ 0,8 Positivo <sup>b</sup> : C14:1 $>$ 1,5/1,6
Spiekerkoetter et al 2010 (113)	2010-2012	2 <sup>o</sup> -3 <sup>o</sup> día	C14:1 $>$ 0,35 o $\uparrow$ dos o más derivados C14 <sup>c</sup>
Vilarinho et al 2010 (41)	2005-2008	3 <sup>o</sup> -6 <sup>o</sup> día	C14:1 $>$ 0,46 y C14:2 $>$ 0,17
Wilcken et al 2009 (42, 43)	1998-2002	48-72h	C14 y C14:1 $>$ 1,5
La Marca et al 2008 (44)	2002-2008	48-72h	Primario: C14:1 $>$ 0,44 Secundario: C14n/ $\uparrow$ $>$ 0,57; C16n/ $\uparrow$ $>$ 5,6; C18:1n/ $\uparrow$ $>$ 2,43 Relación: C14:1/C4 $>$ 1,42; C14:1/C5 $>$ 3,69; C14:1/ C8 $>$ 3,51
Boneh et al 2006 (102)	2002-2005	48-72h	$\uparrow$ C14:1; $\uparrow$ C14; $\uparrow$ C14:1/C10
Frazier et al 2006 (45)	1997-2005	$>$ 24h	Diagnóstico: $\uparrow$ C14:1 $>$ 0,75 $\uparrow$ C14:1/C12:1 $>$ 3
Yoon et al 2005 (46)	2001-2004	48-72h <sup>d</sup>	C14 $>$ 1,05; C14:1 $>$ 0,21; C14:2 $>$ 0,13; C14:1/C16 $>$ 0,15
Comeau et al 2004 (37, 84)	1999-2003	Peso $\geq$ 2 500g	C14:1 $>$ 0,9
Schulze et al 2003 (35)	1998-2001	3 <sup>o</sup> -7 <sup>o</sup> día <sup>e</sup>	C14:1 $>$ 0,43 o C14 $>$ 0,76

Fuente: elaboración propia

a: El 60% de las muestras se tomaron entre el 1-3 día de vida. El 40% se recogieron cuando el RN acudía al hospital en su visita rutinaria, y el 2% proceden de RN $<$ 1,5kg al nacer o de la UCI.

b: En el estudio participaron tres centros diagnósticos con puntos de corte diferentes.

c: El criterio para seguimiento diagnóstico fue el aumento del nivel de C14:1 o la elevación simultánea de uno o más derivados de la carnitina C14 (C14:0 $>$ 0,55, C14:1 $>$ 0,35, C14:2 $>$ 0,1).

d: El 95% de las muestras se recogieron dentro de las 72 horas de vida y el 4% en los 7 primeros días de vida.

e: Aproximadamente el 1% de las muestras proceden de RN prematuros.

Todos los estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión utilizan como marcador primario de cribado la concentración de C14:1 y/o C14, realizando su cuantificación mediante MS/MS en muestras de sangre impregnadas en papel. En el caso de C14:1 el umbral de corte utilizado por la mayoría de los programas oscila entre 0,35 y 0,8  $\mu\text{mol/l}$ , aunque también se observan umbrales a partir de 0,21  $\mu\text{mol/l}$  (46) o por encima de 1,15  $\mu\text{mol/l}$  (42). Situación similar se observa para la C14 cuyos umbrales oscilaron entre 0,52 y 0,81  $\mu\text{mol/l}$  y llegaron a alcanzar los 2  $\mu\text{mol/l}$  (36). La concentración de C14:2 se determinó en cuatro programas de cribado (31, 36, 41, 46) oscilando entre 0,11 y 0,17  $\mu\text{mol/l}$ . Como marcadores adicionales algunos programas también utilizan la concentración de C16 o C18 o diferentes relaciones basadas en C14:1. Esta situación refleja la falta de estandarización que existe en los umbrales de corte utilizados por los laboratorios y en los algoritmos de confirmación.

Un nivel plasmático de C14:1 > 1  $\mu\text{mol/L}$  es altamente sugestivo de una deficiencia de Acil-CoA de cadena muy larga, sin embargo, concentraciones  $\leq 1 \mu\text{mol/L}$  no permiten diferenciar claramente entre pacientes afectados, portadores e individuos sanos (93, 96). Para evitar falsos positivos, algunos autores consideran que es esencial realizar un análisis genético y una prueba enzimática en todos los RN con resultado positivo en la primera prueba, incluso si en la segunda muestra el perfil de acilcarnitinas es normal (92, 93, 100, 102, 107, 113). Sin embargo, hasta el momento no existe un claro acuerdo internacional sobre qué resultado tiene mejor capacidad para predecir la evolución más probable de la enfermedad si los hallazgos bioquímicos, enzimáticos o los moleculares (33), siendo esencial el trabajo coordinado del laboratorio y de los especialistas metabólicos.

El cribado de la VLCADD es rutinario en EE.UU. y se realiza en sus 51 estados, cribándose también en Australia y en la mayoría de las provincias de Canadá. En Europa y en 2012, el cribado neonatal de la deficiencia de VLCAD se realizaba en Austria, Bélgica (Comunidad francesa), República Checa, Dinamarca, Alemania, Hungría, algunas regiones de Italia, Holanda, Portugal, España e Islandia (10).

En España, el cribado de VLCAD se realiza en 10 comunidades o ciudades autónomas: Andalucía, Aragón, Cataluña, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia, Ceuta y Melilla (información facilitada por la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

### 6.1.6 Diagnóstico

Se realiza en base a la clínica o mediante el cribado neonatal. En sangre están elevados los ácidos grasos libres y las acilcarnitinas específicas (C14:1, C14:2 y C14), mientras que se observa una acidosis láctica y una deficiencia de carnitina secundaria, incremento variable de enzimas hepáticas y elevación de la creatinina fosfoquinasa. En orina, el estudio de los ácidos orgánicos muestra un perfil característico de ácidos dicarboxílicos y 3-hidroxicarboxílicos durante los episodios de descompensaciones metabólicas, disminución o ausencia de cetonas y presencia de mioglobina. El análisis es más sensible si la muestra se recoge durante un periodo de estrés metabólico, como el ayuno, ya que suele fracasar en la detección de los fenotipos medios si dicha muestra se recoge cuando el paciente presenta buen estado fisiológico.

La determinación exclusiva de metabolitos en sangre no es adecuada para confirmar el diagnóstico o para predecir el riesgo de desarrollar el fenotipo más grave. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la cuantificación de ácidos orgánicos en orina (ácidos dicarboxílicos de cadena media y larga); cuantificación de acilcarnitinas en plasma/suero; determinación de la actividad VLCAD con palmitoil-CoA en fibroblastos, linfocitos o tejidos (oxidación de palmitoil-CoA) y análisis del gen *ACADVL*, cuya información obtenida es muy relevante para el consejo genético familiar y el diagnóstico prenatal.

Las acilcarnitinas C14:1 y C14 también pueden estar presentes en otras alteraciones metabólicas, por lo que se debe establecer el diagnóstico diferencial con la deficiencia de la proteína trifuncional (TFP), aciduria glutárica tipo II (AG-II), deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa tipo II (CPT II: forma miopática infantil grave) y deficiencia de carnitina-acilcarnitina traslocasa (CACT) (49, 50, 61, 95, 96, 101, 103).

### 6.1.7 Tratamiento

La VLCADD puede llegar a ser una enfermedad muy grave e incluso mortal en las formas neonatales, y no cabe duda que algunos pacientes precisan una intensa intervención dietética precoz, mientras que otros simplemente requieren suplementos dietéticos antes de realizar ejercicio físico (59, 95, 109).

El cribado neonatal de la deficiencia de VLCAD y un inicio de tratamiento adecuado previene muchas de las descompensaciones agudas y de sus posibles secuelas. El tratamiento es común a otros defectos de la

$\beta$ -oxidación de los ácidos grasos y se centra en prevenir y controlar los episodios agudos (6, 83, 91, 103).

Las medidas preventivas consisten en evitar la hipoglucemia procurando no realizar ayuno prolongado en situaciones de estrés o procesos infecciosos, asegurando una dieta fraccionada rica en carbohidratos de absorción lenta y la restricción de triglicéridos de cadena larga. En los pacientes sintomáticos se recomienda que el aporte de energía procedente de las grasas de la dieta sea del 25% al 30% del total, con un 20% de triglicéridos de cadena media (114). Para evitar las crisis metabólicas se recomienda que el ayuno no supere las 3 horas en los neonatos o las 4 horas en los mayores de 6 meses. Los niños de 1 a 7 años no deben estar sin comer más de 4 horas durante el día o 10-12 horas durante la noche (25). Como recomendaciones adicionales se incluyen la suplementación de triglicéridos de cadena media (aceite MCT) y con mayor controversia, la suplementación de L-carnitina (25, 61, 96, 101, 103, 109). Los estudios diagnósticos de pacientes con posible deficiencia de VLCAD deben descartar la deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) o de aciduria glutárica de tipo II (AG-II), ya que los suplementos de triglicéridos de cadena media están contraindicados en estos trastornos. En caso de hospitalización por episodio agudo puede ser necesaria la administración inmediata de glucosa intravenosa (10% dextrosa) así como las medidas de apoyo necesarias.

Las crisis metabólicas que se producen en el periodo neonatal cursan con náuseas, vómitos y/o letargia que sin tratamiento, evolucionan a hipoglucemia, problemas respiratorios, convulsiones o coma a las pocas horas del inicio de los síntomas. La mortalidad es elevada y se produce generalmente durante el primer año de vida. Las formas adultas de la enfermedad que cursan con síntomas musculares y que tampoco reciben tratamiento pueden desarrollar fallo renal por mioglobinuria (61, 115).

Muchos de los niños diagnosticados por cribado neonatal y tratados adecuadamente se han mantenido asintomáticos durante años, aunque no es posible asegurar que el tratamiento preventivo impida la aparición de síntomas de por vida (103). Así, en un estudio multicéntrico europeo se observa que la mayoría de los pacientes con VLCADD permanecen asintomáticos tras la implantación de medidas preventivas, pero entre los sintomáticos y a pesar de la elevada adhesión al tratamiento, el 38% presenta síntomas intermitentes de miopatía esquelética, como debilidad, dolor muscular y/o mioglobinuria desarrollados en todos los casos durante el curso de una enfermedad o tras el ejercicio físico (109).

## *Fármacos en fase de investigación*

- **Triheptanoína:** Se trata de una fuente sintética de ácidos grasos de 7 átomos de carbono que trata de sustituir al aceite MCT. Se descompone en el hígado en sustancias que pueden ser utilizadas para la producción de energía sin necesidad de que actúe la Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga. Se espera que restablezca la producción normal de energía y en último término mejore el resultado global de los pacientes. Actualmente se encuentra en fase de investigación y todavía no está autorizado en ningún país de la UE, aunque la Agencia Europea del Medicamento, a través del Comité de Medicamentos Huérfanos tiene una opinión positiva sobre la utilización de este suplemento en el tratamiento de esta enfermedad (61, 116). Actualmente están activos dos ensayos clínicos y los estudios publicados hasta la fecha indican un mejor control de la glucosa y una reducción de los episodios de rabdomiolisis (61, 96, 117).
- **Bezafibrato:** se trata de un medicamento experimental desarrollado para reducir el nivel de colesterol en sangre que se ha visto que incrementa la actividad de la enzima VLCAD en fibroblastos cultivados, aunque se desconoce si este hallazgo se traduce en una reducción de la morbilidad. Hasta la fecha son pocos los estudios publicados al respecto y no hay ningún ensayo clínico activo (61, 96, 101).

## 6.2 Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad

### 6.2.1 Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 15 se resume la tasa de detección al nacimiento del déficit de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLACDD), teniendo en cuenta los resultados de los diferentes programas y estudios de cribado incluidos en esta revisión y, al igual que en las metabolopatías anteriores, se expresa como el número de neonatos a los que se precisa realizar la prueba para detectar un caso de enfermedad.

Para el conjunto de programas de cribado evaluados en los últimos 16 años se han detectado un total de 61 casos por MS/MS, de los cuales el 38% y el 31% son de procedencia europea y americana, respectivamente.



Globalmente se registraron 5 sospechas de VLCADD que no fueron confirmadas por perderse del seguimiento (35, 40, 42, 84). Estos resultados son aproximados, teniendo en cuenta, además, el posible solapamiento que existe entre los estudios de algunos países (30, 34, 35, 40) y que los resultados publicados proceden de un escaso número de centros.

La tasa estimada de detección global mundial es de 1 caso por cada 119 243 nacimientos, es decir, 0,84 casos por cada 100 000 RN. Los resultados más llamativos proceden de los programas de cribado realizados en Kuwait (118) y en la India (36) que se deben a la baja cobertura del mismo y que tienden a sobreestimar los resultados. Si excluyésemos ambos programas, la tasa mundial disminuiría a 1:132 342 (0,75/100 000 RN). En el resto de programas de cribado, la tasa media de detección osciló entre 0,48 y 1,7 casos/100 000 nacimientos.

**Tabla 15. VLCADD: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento**

Estudio	Lugar	Periodo estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
<b>EUROPA</b>						
Programa gallego de cribado de metabolopatías (31, 55)	España (Galicia)	2000-2013	0	291 996	-	-
Lund et al 2012 (57)	Dinamarca, Islas Feroe, Groenlandia	2002-2011	3	504 049	1:168 016	0,6
Lindner et al 2011 (34, 35)	Alemania (3 estados) <sup>a</sup>	1999-2009	6	1 084 195	1:180 699	0,55
Kasper et al 2010 (38)	Austria	2002-2009	7	622 489	1:88 927	1,13
Loukas et al 2010 (39)	Grecia	2007-2009	0	45 000	-	-
Spiekerkoetter et al 2010 (113)	Alemania (Hamburgo)	2010-2012	2	90 338	1:45 169	2,2
Vilarinho et al 2010 (41)	Portugal	2005-2008	3	316 243	1:105 414	0,95
La Marca et al 2008 (44)	Italia (Toscana)	2002-2008	1	160 000	1:160 000	0,6
Schulze et al 2003 (35)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	1	250 000	1:250 000	0,4
<b>Total Europa</b>			<b>23</b>	<b>3 364 310</b>	<b>1:146 274</b>	<b>0,68</b>

Estudio	Lugar	Periodo estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
<b>AMÉRICA</b>						
Feuchtbaum et al 2006 (87)	Estados Unidos (California)	2002-2003	1	353 894	1:353 894	0,3
Frazier et al 2006 (45)	Estados Unidos (Carolina Norte)	1997-2005	12	944 078	1:78 673	1,3
Comeau et al 2004 (84)	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	6	318 535	1:53 089	1,9
<b>Total América</b>			<b>19</b>	<b>1 616 507</b>	<b>1:85 079</b>	<b>1,18</b>
<b>ASIA</b>						
Chien et al 2013 (30)	Taiwán NTUH	2003-2012	2	790 569	1:395 285	0,25
Sahai et al 2011 (36)	India (Andhra Pradesh)	2006-2008	1	4 870	1:4 870	20,5
Niu et al 2010 (40)	Taiwán	2000-2009	0	592 717	-	-
Yoon et al 2005 (46)	Corea del Sur	2001-2004	1	79 179	1:79 179	1,3
<b>Total Asia</b>			<b>4</b>	<b>1 467 335</b>	<b>1:366 834</b>	<b>0,27</b>
<b>OCEANIA</b>						
Wilson et al 2012 (33)	Nueva Zelanda	2006-2009	1	185 000	1:185 000	0,54
Wilcken et al 2009 (42, 56)	Australia	1998-2002	3	461 500	1:153 833	0,65
Boneh et al 2006 (102)	Australia (Victoria)	2002-2005	6	189 000	1:31 500	3,18
<b>Total Oceanía</b>			<b>10</b>	<b>835 500</b>	<b>1:83 550</b>	<b>1,2</b>
<b>ORIENTE MEDIO</b>						
Abdel-Hamid et al 2007 (118)	Kuwait	2004-2006	5	1 158	1:232	432
<b>Total Oriente Medio</b>			<b>5</b>	<b>1 158</b>	<b>1:232</b>	<b>432</b>
<b>TOTAL MUNDIAL</b>			<b>61</b>	<b>7 284 810</b>	<b>1:119 423</b>	<b>0,84</b>

Fuente: elaboración propia.

a: Baden-Württemberg, Rhineland-Palatinate, North Rhine-Westphalia.

En lo que se refiere a España, según los datos publicados por la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) (7), durante el periodo 2001-2012 se detectaron 7 casos de VLCADD mostrando una tasa de detección de 1 caso por cada 147 655 RN (0,68/100 000 RN) (datos no incluidos en la tabla 15). Específicamente, solo se dispone de los datos del programa gallego en el que no se detectó ningún caso de VLCADD para el periodo 2000-2013 (31, 55).

## 6.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba

En la tabla 16 se recogen los valores de sensibilidad y especificidad de aquellos programas y estudios de cribado que aportan los datos necesarios. Como se puede observar, la sensibilidad fue del 100% en todos los estudios excepto en uno (42) que se redujo al 75% debido a la obtención de 1 FN. La especificidad y el VPN se situaron en todos los casos muy próxima al 100%, y el VPP fue muy variable debido a la obtención de falsos positivos (ver apartado 6.2.3) y osciló entre el 3% y el 84%.

Estudio	Población cribada	Marcador cribado	Sens.	Esp.	VPP	VPN
Chien et al 2013 (30)	790 569	C14; C14:1; C16	100	-	-	-
Lund et al 2012 (57)	504 049	C14:1 (C14:1/C0 o C14:1/C2)	100	99,99	25	100
Wilson et al 2012 (33)	185 000	-	100	-	-	-
Lindner et al 2011 (34)	1 084 195	C14:1 o C14	100	-	-	-
Kasper et al 2010 (38)	622 489	C14:1; C14, C16, C14:1/C6, C14:1/C8	100	-	-	-
Spierkerkoetter et al 2010 (113)	90 338	C14:1 o derivados C14	-	-	11	-
Vilarinho et al 2010 (41)	316 243	C14:1 y C14:2	100	-	-	-
Wilcken et al 2009 (42, 56)	461 500	C14 y C14:1	75	-	-	-
La Marca et al 2008 (44)	160 000	C14:1 (C14n/↑; C16n/↑; C18:1n/↑; C14:1/C4; C14:1/C5; C14:1/ C8)	100	-	-	-
Feuchtbaum et al 2006 (87)	353 894	-	100	99,99	50	100
Frazier et al 2006 (45)	239 415 <sup>a</sup>	↑C14:1, ↑C14:1/C12:1	100	99,99	84	100
Comeau et al 2004 (37, 84)	160 000 <sup>b</sup>	C14:1	100	99,99	25	100
Schulze et al 2003 (35)	250 000	C14:1 o C14	100	99,98	3,13	100

Fuente de datos: elaboración propia.  
Esp.: Especificidad; Sens.: Sensibilidad; VPN: Valor Predictivo Negativo; VPP: Valor Predictivo Positivo  
a: Período 2003-2004 durante el que se mantuvieron los mismos puntos de corte.  
b: Período 1999-2001

Entre los diferentes programas de cribado incluidos, se observó una gran heterogeneidad en cuanto a la selección de los marcadores utilizados. Hay programas que solo cuantifican la C14:1 o C14, mientras que otros incorporan otras acilcarnitinas, como la C14:2 o la C16 y/o combinaciones específicas. Al analizar estas diferencias no se observó ningún impacto en la

sensibilidad, especificidad y VPN de la prueba, pero sí en el VPP debido a la obtención de falsos positivos (ver apartado 6.2.3). Hay que interpretar estos datos con precaución ya que de los 20 estudios incluidos tan solo 5 aportaron los datos necesarios.

Como se ya comentó en la CUD y en la SCADD, el programa de cribado de Niu et al (40) fue el único en establecer dos puntos de corte, uno positivo y uno diagnóstico. Si el resultado del primer cribado era mayor o igual al corte diagnóstico, se derivaba de inmediato a confirmación, pero si éste era mayor que el positivo pero menor que el diagnóstico se repetía la toma de muestra y se enviaba a confirmación si volvía a estar fuera del rango normal. Una muestra superó el límite diagnóstico pero la sospecha de VLCADD no pudo ser confirmada, y 659 superaron el umbral positivo pero ninguna se confirmó en la rellamada (obtención de una segunda muestra de sangre impregnada en papel para la repetición del análisis) que fue del 0,11%.

En dos programas de cribado, aunque con ciertas diferencias, también se obtuvieron muestras de orina (31, 35). En el programa de cribado gallego, la muestra de orina se recoge de forma simultánea a la de sangre. Si el resultado en sangre está alterado, se reanaliza por duplicado la muestra de sangre y paralelamente se analiza la de orina mientras que, en el programa alemán, la muestra de orina se recoge en la rellamada pero sólo si es diagnósticamente relevante para la enfermedad en cuestión. El estudio de los ácidos orgánicos en orina facilita el diagnóstico de la VLCADD porque los individuos afectados muestran un perfil característico de ácidos dicarboxílicos y 3-hidroxicarboxílicos durante los episodios de descompensaciones metabólicas, disminución o ausencia de cetonas y presencia de mioglobina (61, 103).

### 6.2.3 Tasa de falsos positivos y VPP

En la tabla 17 se puede observar el número absoluto y porcentaje de falsos positivos en los diferentes programas de cribado. Para el conjunto de estudios, el porcentaje de FP fue del 0,003%, es decir, 3 RN en un centro que criba 100 000 neonatos al año, lo que se puede considerar aceptable para un programa de cribado.

A nivel individual, el porcentaje de falsos positivos no superó el 0,02% y se observa que los programas que obtuvieron los mayores porcentajes de FP, y por tanto menores VPP, son aquellos que utilizaron únicamente como marcador la concentración de C14:1 o de C14 (35, 113). También se observa como la evaluación conjunta con combinaciones específicas de marcadores mejoró notoriamente la eficacia de la prueba (45, 57).

**Tabla 17. VLCADD: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos**

Estudio	Población cribada	Marcador cribado	VP	FP	%FP	VPP
Programa gallego (31)	210 165 <sup>a</sup>	C14; C14:1; C14:2	0	2	0,0009	-
Lund et al 2012 (57)	504 049	C14:1 (C14:1/C0 o C14:1/C2)	3	9	0,0018	25
Spiekerkoetter et al 2010 (113)	90 338	C14:1 o derivados C14	2	16	0,017	11
Feuchtbaum et al 2006 (87)	353 894	-	1	1	0,0003	50
Frazier et al 2006 (45)	239 415 <sup>b</sup>	↑C14:1 y ↑C14:1/C12:1	5	1	0,0004	84
Comeau et al 2004 (37, 84)	164 000 <sup>c</sup>	C14:1	1	3	0,002	25
Schulze et al 2003 (35)	250 000	C14:1 o C14	1	31	0,013	3,13
<b>Total</b>	<b>1 811 861</b>		<b>13</b>	<b>63</b>	<b>0,003</b>	<b>17</b>

Fuente: elaboración propia

%FP: Porcentaje de Falsos Positivos; FP: Falsos Positivos; VP: Verdaderos Positivos; VPP: Valor Predictivo Positivo

a: Período 2000-2010

b: Período 2003-2004 durante el que se mantuvieron los mismos puntos de corte.

c: Período 1999-2001.

Una limitación del método es que el procesado de una muestra de sangre sobreimpregnada puede provocar interferencias analíticas y originar incrementos de C14 y de otras acilcarnitinas originando resultados falsos positivos (83).

En el estudio de Lund et al, todos los FP se detectaron tras realizar importantes cambios en el protocolo: la edad de toma de muestra pasó del 4<sup>o</sup>-9<sup>o</sup> día al 2<sup>o</sup>-3<sup>o</sup> día y se redujeron los umbrales de corte de los tres marcadores debido al cambio del espectrómetro de masas (se pasó de un método derivatizado a otro no derivatizado). Cuando se modifica el momento de la toma de muestra, el incremento en el número de FP fue más evidente y especialmente para la VLCADD y la MCADD (57).

Es importante tener en cuenta que un nivel de C14:1 > 1 μmol/L en una muestra de sangre en papel recogida el 2<sup>o</sup> o 3<sup>er</sup> día de vida es altamente predictiva de VLCADD (VPP: 50%), pero en la repetición de la muestra de sangre (5<sup>o</sup>-7<sup>o</sup> día), el nivel de C14:1 puede ser normal en los casos confirmados (88). En el estudio australiano de Boneh et al (102) se indica que todos los casos confirmados presentaron, en la prueba inicial de cribado, un incremento importante de la concentración de C14, C14:1 y de la relación C14:1/C10 pero, en la segunda muestra recogida a partir del 5<sup>o</sup> día, la concentración de todas ellas disminuyó en todos los pacientes excepto en uno, porque desarrolló clínica al 4<sup>o</sup> día y llegó a ser normal en el 66% de

los casos (4/6). En programa de cribado de New England (37) también se describe un caso en el que el marcador principal (C14:1/C16) disminuyó 1,2 veces en la segunda muestra de sangre recogida al séptimo día de vida. Esto puede deberse a que durante los primeros días de vida la oxidación de los ácidos grasos puede estar activada y por tanto aumentar la concentración de acilcarnitinas de cadena larga pero, a medida que aumenta la ingesta y con la interrupción del anabolismo, el resultado de la prueba realizada a partir del 5º día de vida puede ser normal. Por eso se recomienda que a todos los casos con un cribado inicialmente positivo se les realice análisis enzimático y molecular con independencia del resultado de la segunda prueba (102, 113).

Spiekerkoetter et al (113) consideran positivo la elevación aislada de la concentración de C14:1 o el incremento simultáneo de dos o más derivados de C14. Tras el cribado de más de 90 000 RN por MS/MS identifican 40 sospechas de VLCADD de las que finalmente confirman dos casos. A estas 40 sospechas se les realizó una segunda prueba de actividad enzimática en fibroblastos de manera que, si mostraban una actividad <50% le realizaban una prueba molecular de confirmación. Siguiendo este protocolo de cribado en dos pasos reducen aproximadamente a la mitad el número de casos enviados a confirmación y obtienen un VPP del 11%. Además, en estas 40 sospechas calcularon el perfil de acilcarnitinas y los cocientes de marcadores más utilizados por los laboratorios, pero ninguno permitió la correcta identificación de los RN afectados. Concluyen que para el diagnóstico de la VLCADD no es adecuado utilizar exclusivamente el perfil de acilcarnitinas porque ni los derivados de C14 específicos (C14, C14:1, C14:2), ni los diferentes cocientes permiten la correcta discriminación de los pacientes afectados, y proponen un proceso de cribado en dos pasos realizando el análisis de la actividad enzimática en fibroblastos en todas las muestras positivas en la primera prueba de cribado. Estos resultados concuerdan con un informe canadiense (88) que concluye que los RN con un cribado inicial positivo generalmente precisan una prueba enzimática y/o molecular en lugar de basarse solamente en pruebas que repiten el perfil de acilcarnitinas. Boneh et al (102) también sugiere la posible existencia de una correlación entre la actividad enzimática residual y la gravedad de la enfermedad y resalta la importancia del análisis genético para obtener un diagnóstico correcto.

El mayor VPP de todos los programas incluidos se obtuvo en el estudio de Frazier et al (45) y fue del 84%. Esto significa que, con una probabilidad superior al 80%, un resultado positivo en la prueba de cribado indicaría enfermedad. El protocolo de este programa de cribado presentó ciertas diferencias con respecto al resto de programas, diferencias que podrían justificar estos resultados. En primer lugar, la toma de muestra se realizó a partir de las

primeras 24 horas de vida independientemente de la edad gestacional y de la alimentación, mientras que en el resto de los programas se suele realizar entre el 2º y 3º día. En segundo lugar, fue el único programa que utilizó, junto con la C14:1, el cociente C14:1/C12:1, enviando únicamente a confirmación diagnóstica las muestras que superaron ambos puntos de corte, porque no consideró ni diagnóstico ni significativo el incremento independiente del marcador o del cociente, respectivamente.

#### 6.2.4 Falsos negativos de la prueba

Como se comentó anteriormente, la positividad de la prueba en los primeros días de vida puede ser transitoria, pero en determinados defectos de la oxidación de los ácidos grasos y especialmente en la VLCADD, la repetición de la prueba a partir del quinto día de vida puede originar un resultado normal en un paciente afectado, dando por tanto un falso negativo. Además, en ausencia de factores de estrés, la prueba de cribado con frecuencia es negativa (6, 30, 88, 102, 113).

Ninguno de los estudios y programas de cribado incluidos han obtenido resultados falsos negativos, excepto el estudio de Wilcken et al (56) donde se diagnosticó un caso a los 12 meses edad que se debió a la utilización de umbrales de corte demasiado elevados (C14 y C14:1), y que solucionan reduciéndolos, ya que no vuelven a registrar ningún otro FN.

Por otra parte, en el estudio de Feuchtbaum et al (87) también se habla de un FN, pero este caso no se ha contabilizado porque fue diagnosticado en el periodo prenatal y por tanto no cumple con los criterios de cribado.

En las tablas 18 y 19 se pueden ver las características y parámetros de validez analítica de los programas de cribado de VLCADD.

**Tabla 18. VLCADD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I)**

Estudio	Lugar	Período estudio	Edad de cribado	Puntos de corte (μmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN
Chien et al 2013 (30)	Taiwán	2003-2012	2º-3º día	C14≥0,52; C14:1≥0,52; C16≥6,4	2	790 569	1:395 285	0,25
Programa gallego de cribado de metabolopatías (31, 55)	España (Galicia)	2000-2013	48h tras ingesta proteica	C14≥0,65; C14:1≥0,38; C14:2≥0,11	0	291 996	-	-
Lund et al 2012 (57)	Dinamarca, Islas Feroe, Groenlandia	2002-2011	2º-3º día	Primario: C14:1>0,5 Secundario: C14:1/C0>0,02 o C14:1/C2>0,035	3	504 049	1:168 016	0,6
Wilson et al 2012 (33)	Nueva Zelanda	2006-2009	48h	-	1	185 000	1:185 000	0,54
Lindner et al 2011 (34, 35)	Alemania (3 estados) <sup>a</sup>	1999-2009	<2002: 3º-5º día ≥2002: 36-72h	C14:1>0,43 o C14>0,76	6	1 084 195	1:180 699	0,55
Sahai et al 2011 (36, 37)	India (Andhra Pradesh)	2006-2008	24-72h	C14:1>0,9 y/o C14:2	1	4 870	1:4 870	20,5
Kasper et al 2010 (38)	Austria	2002-2009	36-72h	Primario: ↑C14:1 Secundario: ↑C14, ↑C16 Relación: ↑C14:1/C6, ↑C14:1/C8	7	622 489	1:88 927	1,13
Loukas et al 2010 (39)	Grecia	2007-2009	72h	C14:1>0,64; C14>0,81; C16:1>0,34; C14:1/C16>0,25	0	45 000	-	-
Niu et al 2010 (40)	Taiwán	2000-2009	48h o 24h tras 1ª ingesta	<i>Borderline</i> : C14:1>0,8 Positivo <sup>b</sup> : C14:1 >1,65/1,6	0	592 717	-	-
Spiekerkoetter et al 2010 (113)	Alemania (Hamburgo)	2010-2012	2º-3º día	C14:1>0,35 o ↑ dos o más derivados C14 <sup>c</sup>	2	90 338	1:45 169	2,2
Vilarinho et al 2010 (41)	Portugal	2005-2008	3º-6º día	C14:1>0,46 y C14:2>0,17	3	316 243	1:105 414	0,95



Estudio	Lugar	Período estudio	Edad de cribado	Puntos de corte (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN
Wilcken et al 2009 (42, 43, 56)	Australia	1998-2002	48-72h	C14 y C14:1>1,5	3	461 500	1:153 833	0,65
La Marca et al 2008 (44)	Italia (Toscana)	2002-2008	48-72h	Primario: C14:1>0,44 Secundario: C14n/↑>0,57; C16n/↑>5,6; C18:1n/↑>2,43 Relación: C14:1/C4>1,42; C14:1/C5>3,69; C14:1/ C8>3,51	1	160 000	1:160 000	0,6
Abdel-Hamid et al 2007 (118)	Kuwait	2004-2006	-	-	5	1 158	1:232	432
Boneh et al 2006 (102)	Australia (Victoria)	2002-2005	48-72h	↑C14:1; ↑C14; ↑C14:1/C10	6	189 000	1:31 500	3,18
Feuchtbaum et al 2006 (87)	EE.UU. (California)	2002-2003	-	-	1	353 894	1:353 894	0,3
Frazier et al 2006 (45)	EE.UU. (Carolina Norte)	1997-2005	>24h	Diagnóstico: ↑C14:1>0,75 y ↑C14:1/C12:1>3	12	944 078	1:78 673	1,3
Yoon et al 2005 (46)	Corea del Sur	2001-2004	48-72h	C14>1,05; C14:1>0,21; C14:2>0,13; C14:1/C16>0,15	1	79 179	1:79 179	1,3
Comeau et al 2004 (37, 84)	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	1999-2001: 1º-3º día >2001: Peso ≥ 2 500 g	C14:1>0,9	6	318 535	1:53 089	1,9
Schulze et al 2003 (35)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	3º-7º día	C14:1>0,43 o C14>0,76	1	250 000	1:250 000	0,4

Fuente: elaboración propia.

a: Baden-Württemberg, Rhineland-Palatinate, North Rhine-Westphalia.

b: En el estudio participaron tres centros diagnósticos con puntos de corte diferentes.

c: El criterio para seguimiento diagnóstico fue el aumento del nivel de C14:1 o la elevación simultánea de uno o más derivados de la carnitina C14 (C14:0>0,55; C14:1>0,35; C14:2>0,1).

**Tabla 19. VLCADD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II)**

Estudio	Período	Edad cribado	Puntos de corte (μmol/L)	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
Chien et al 2013 (30)	2003-2012	2º-3º día	C14≥0,52; C14:1≥0,52; C16≥6,4	790 569	-	2	0	-	-	100	-	-	-
Programa gallego de cribado de metabolopatías (31)	2000-2010	48h tras ingesta proteica	C14; C14:1; C14:2	210 165	0	0	0	2	0,0009	-	-	-	-
Lund et al 2012 (57)	2009-2011	2º-3º día	C14:1>0,5 (C14:1/C0>0,02 o C14:1/ C2>0,035)	504 049	504 037	3	0	9	0,0018	100	99,99	25	100
Wilson et al 2012 (33)	2006-2009	48h	-	185 000	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Lindner et al 2011 (34, 35)	1999-2009	<2002: 3º-5º día ≥2002: 36-72h	C14:1>0,43 o C14>0,76	1 084 195	-	6	0	-	-	100	-	-	-
Sahai et al et al 2011 (36, 37)	2006-2008	24-72h	C14:1>0,9 y/o C14:2	4 870	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Kasper et al 2010 (38)	2002-2009	36-72h	Primario: ↑C14:1 Secundario: ↑C14, ↑C16 Relación: ↑C14:1/C6, ↑C14:1/C8	622 489	-	7	0	-	-	100	-	-	-
Loukas et al 2010 (39)	2007-2009	72h	C14:1>0,64; C14>0,81; C16:1>0,34; C14:1/C16>0,25	45 000	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Niu et al 2010 (40)	2000-2009	48h o 24h tras 1ª ingesta	C14:1>0,8/1,6 ( <i>Borderline</i> /+)	592 717	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Spiekerkoetter et al 2010 (113)	2010-2012	2º-3º día	C14:1>0,35 o ↑ dos o más derivados C14ª	90 338	-	2	-	16	0,017	-	-	11	-
Vilarinho et al 2010 (41)	2005-2008	3º-6º día	C14:1>0,46 y C14:2>0,17	316 243	-	3	0	-	-	100	-	-	-
Wilcken et al 2009 (42, 43, 56)	1998-2002	48-72h	C14 y C14:1>1,5	461 500	-	3	1	-	-	75	-	-	-

Estudio	Período	Edad cribado	Puntos de corte (µmol/L)	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
La Marca et al 2008 (44)	2002-2008	48-72h	Primario: C14:1>0,44 Secundario: C14n/↑>0,57; C16n/↑>5,6; C18:1n/↑>2,43 Relación: C14:1/C4>1,42; C14:1/C5>3,69; C14:1/C8>3,51	160 000	-	1	0	-	-	100	-	-	-
Abdel-Hamid et al 2007 (118)	2004-2006	-	-	1 158	-	5	-	-	-	-	-	-	-
Boneh et al 2006 (102)	2002-2005	48-72h	↑C14:1; ↑C14; ↑C14:1/C10	189 000	-	6	-	-	-	-	-	-	-
Feuchtbaum et al 2006 (87)	2002-2003	-	-	353 894	353 891	1	0 <sup>b</sup>	1	0,0003	100	99,99	50	100
Frazier et al 2006 (45)	2003-2004 <sup>c</sup>	>24h	Diagnóstico: ↑C14:1>0,75 y ↑C14:1/C12:1>3	239 415	239 409	5	0	1	0,0004	100	99,99	84	99,99
Yoon et al 2005 (46)	2001-2004	48-72h	C14>1,05; C14:1>0,21; C14:2>0,13; C14:1/C16>0,15	79 179	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Comeau et al 2004 (37, 84)	1999-2001	1°-3° día	C14:1>0,9	164 000 <sup>d</sup>	163 996	1	0	3	0,002	100	99,99	25	100
Schulze et al 2003 (35)	1998-2001	3°-7° día	C14:1>0,43 o C14>0,76	250 000	249 968	1	0	31	0,013	99,98	100	3,13	100

Fuente: elaboración propia.

a: El criterio para seguimiento diagnóstico fue el aumento del nivel de C14:1 o la elevación simultánea de uno o más derivados de la carnitina C14 (C14:0>0,55; C14:1>0,35; C14:2>0,1).

b: Un RN diagnosticado en el periodo prenatal dio negativo al realizar la prueba de cribado porque estaba siendo tratado. Este caso no se ha contabilizado porque no cumple los criterios de cribado

c: Periodo 2003-2004 durante el que se mantuvieron los mismos puntos de corte.

d: Periodo 1999-2001.

## 6.2.5 Beneficios del cribado de VLCADD

Al igual que en las metabopatías anteriores CUD y SCADD, se considera beneficio a la prevención de la mortalidad y la morbilidad en los RN con diagnóstico confirmado que precisan tratamiento, que no hayan sido diagnosticados anteriormente, y que durante el seguimiento permanecen asintomáticos.

Para poder estimar el porcentaje de pacientes potencialmente beneficiados por el cribado es necesario conocer el número de pacientes en los que el tratamiento en fase de latencia evitó la aparición de manifestaciones clínicas.

A pesar de que la evidencia disponible es de baja calidad, con pequeño número de casos y a veces únicamente de tipo indirecta, prácticamente todos los RN detectados en los estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico, fueron sometidos a tratamiento, presentaron un desarrollo normal y no sufrieron ninguna descompensación metabólica hasta su última revisión. Sin embargo, se desconoce cuántos pacientes hubiesen desarrollado clínica si el cribado neonatal no se hubiese realizado y cuantos realmente hubiesen precisado tratamiento.

Únicamente 3 neonatos debutaron antes de la obtención de los resultados de la prueba de cribado (30, 45, 57). Un paciente presentó hipoglucemia tras el parto y desarrolló cardiomegalia a los 10 días de vida. Inició tratamiento y no presentó secuelas aunque sufrió una descompensación metabólica a los 3 años provocada por una infección respiratoria (30). Otro paciente desarrolló hipoglucemia y posibles convulsiones el día en el que se obtuvieron los resultados de la prueba (a los 9 días de vida). Fue tratado con éxito y presentó, al igual que el resto de casos detectados y sometidos a tratamiento, un desarrollo del crecimiento y psicomotor normal (57). Sin embargo, el tercer caso falleció a los 2 días de vida a causa de una descompensación metabólica aguda (45).

Estos resultados concuerdan con los publicados en un Informe sobre prácticas de cribado neonatal de enfermedades raras implementadas en los Estados Miembros de la Unión Europea, de enero de 2012, en el que se indica de forma específica para la VLCADD, que una media del 89% de los casos detectados por cribado son asintomáticos al inicio del tratamiento, que suele instaurarse de media a los 14 días de vida (10).

Los pacientes diagnosticados mediante clínica generalmente presentan las formas más graves de la enfermedad y muestran tasas de mortalidad entre el 50% y el 60% (105, 106). Sin embargo, aquellos diagnosticados mediante cribado neonatal tendrían un amplio espectro de clínica, aunque la mayoría son asintomáticos en el momento del diagnóstico. Los resultados de los estudios y programas de cribado incluidos en este trabajo muestran una tasa de mortalidad del 0% en prácticamente todos ellos excepto en uno (45) que alcanzó el 3% con dos fallecimientos. Se indica que cuanto más temprana es la edad de inicio de la enfermedad peor es la tasa de supervivencia (106) y que el tratamiento precoz favorece el pronóstico (6, 91), por lo que se sugiere que el cribado e inicio temprano del tratamiento para prevenir las descompensaciones agudas podría reducir la mortalidad (106). Estos resultados parecen concordar con los obtenidos en los estudios comparativos que se detallan a continuación (30, 46, 109).

### *Estudios comparativos*

En un estudio multicéntrico europeo se analiza de forma retrospectiva 75 pacientes con diversos defectos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, en los que se confirma el diagnóstico de VLCADD en 32. El 67% de los pacientes afectados de VLCADD se detectó mediante MS/MS: 17 fueron asintomáticos y solo 3 presentaron síntomas al diagnóstico cursando con arritmias, hipoglucemia, hepatomegalia e hipotonía. No se produjo ningún fallecimiento y durante el seguimiento, hasta los 7 años de edad, ninguno desarrolló clínica. El 33% restante se diagnosticó clínicamente entre el primer día de vida y los 36 años de edad, cursando de forma temprana con cardiomiopatía, arritmias y/o hipoglucemia o posteriormente con hipotonía y miopatía. Dos de los casos no cribados y de presentación temprana fallecen durante una descompensación metabólica a los 2 y 3 meses de edad respectivamente (109).

En el estudio de Chien et al (30) se detectaron dos casos por MS/MS, uno sintomático al diagnóstico y el otro asintomático. Ambos casos se sometieron a tratamiento consistente en una restricción de la ingesta de grasas y presentaron una evolución favorable. Durante el seguimiento (6 meses-22,9 años) ninguno precisó cuidados intensivos o prolongación de la estancia hospitalaria, pero ocasionalmente desarrollaron descompensaciones metabólicas medias provocadas por infecciones a los 3 meses y a los 2,5 años de edad. En este programa también se diagnosticó clínicamente un caso al año de vida que fue éxito por las complicaciones de la enfermedad.

En el estudio de Yoon et al (46) se realizó un cribado neonatal y otro selectivo por MS/MS. Se detectó un caso en cada grupo pero su evolución fue diferente. El caso neonatal, asintomático, se diagnosticó a los 2 días de vida, inició tratamiento y presentó un desarrollo normal, mientras que el niño cribado de forma selectiva se detectó a los 14 días de vida y falleció a los 5 meses de edad.

### *Eficacia del tratamiento*

La mayoría de los casos detectados por cribado neonatal son asintomáticos en el momento del diagnóstico y con la introducción de medidas dietéticas preventivas y con la suplementación de triglicéridos de cadena media permanecen asintomáticos durante años (29, 88, 93, 107, 108), aunque se desconoce que pacientes hubiesen desarrollado clínica si el cribado neonatal no se hubiese realizado (56, 88). Además, para el caso de la VLCADD se indica que el retraso en el inicio del tratamiento se asocia con mayor porcentaje de pacientes sintomáticos (10) y que el tratamiento precoz favorece el pronóstico (6, 91).

En el programa alemán (34) se detectaron 6 neonatos afectados de VLCADD, todos asintomáticos al diagnóstico y sometidos a tratamiento y ninguno presentó secuelas en su última revisión. En el programa de Dinamarca (57) uno de sus casos debutó a los 9 días de vida y antes de obtener el resultado de la prueba de cribado. Fue tratado con éxito y presentó, al igual que el resto de casos asintomáticos y sometidos a tratamiento, un desarrollo del crecimiento y psicomotor normal. Tras los resultados obtenidos en este estudio piloto de 7 años de duración, la VLCADD se incluyó en el panel de cribado definitivo. En el estudio de Boneh et al (102) solo un RN debutó a los 4 días de vida con hipoglucemia y colapso cardiovascular, pero con tratamiento su desarrollo fue normal al igual que el resto de casos asintomáticos.

En un estudio realizado en Nueva Zelanda (33) se compara una cohorte de 175 000 RN diagnosticados clínicamente entre 2004-2006 con una cohorte de 185 000 RN cribados mediante MS/MS entre 2006-2009. En cada cohorte se diagnosticó un caso de VLCADD respectivamente. El paciente procedente de la cohorte no cribada se diagnosticó en la edad adulta tras sufrir episodios recurrentes de rabdomiolisis durante la realización de ejercicio físico intenso y una escasa ingesta calórica, mientras que el caso procedente de la cohorte cribada nunca desarrolló síntomas a pesar de padecer las típicas enfermedades en la infancia, probablemente debido al mantenimiento de una buena ingesta calórica, especialmente durante los estados de estrés fisiológico.

Sin embargo, y a pesar de la eficacia del tratamiento, no es posible asegurar que de forma preventiva el inicio del mismo en fase de latencia impida la aparición de síntomas de por vida (103). También se desconoce la evolución de los pacientes asintomáticos detectados por cribado si no hubiesen sido sometidos a tratamiento.

En el estudio americano de Frazier et al (45) se produce un fallecimiento a los 15 meses de edad en un RN cribado por MS/MS a pesar de iniciar tratamiento. En un estudio multicéntrico europeo se observa que la mayoría de los pacientes afectados con VLCADD permanecen asintomáticos tras la implantación de medidas preventivas, pero entre los sintomáticos y a pesar de la elevada adhesión al tratamiento, el 38% presenta síntomas intermitentes que desarrollan durante el transcurso de una enfermedad o durante el ejercicio físico intenso (109).

Entre los beneficios del cribado de la VLCADD algunos autores destacan la detección precoz de la enfermedad antes del debut de la misma en la mayoría de los casos, previniendo las crisis metabólicas y evitando complicaciones tardías, y en algunos casos la prevención de la mortalidad (6, 88, 119).

## **Resumen del cribado de la deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga**

- La VLCADD es una enfermedad de herencia autosómica recesiva causada por la deficiencia o disfunción del enzima Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD), que interviene en la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena muy larga (14-20 átomos de carbono).
- En condiciones de descompensación metabólica, este déficit provoca la acumulación en sangre y orina de ácidos grasos, así como de sus derivados conjugados con la carnitina y ácidos dicarboxílicos, afectando especialmente al corazón, al hígado y a los músculos.
- La incidencia mundial es de 1:50 000-120 000 RN, mostrando España una incidencia de 1:147 655, con la confirmación de 7 casos para el periodo 2001-2012. Se desconoce su prevalencia exacta.
- La forma neonatal es la más frecuente y letal. Se presenta en el 50% de los casos y se caracteriza por un inicio precoz. Cursa con cardiomiopatía, derrame pericárdico, arritmias, hipotonía, hepatomegalia e hipoglucemia intermitente. Los pacientes suelen fallecer antes del primer año de vida. La forma infantil o hepática se presenta en el 30% de los casos, es más moderada, no produce alteraciones cardíacas y presenta menor mortalidad. La forma adolescente o adulta (miopática tardía) se produce de forma progresiva a partir de los 10 años de edad y es inducida por el ejercicio, el ayuno o el estrés.
- La mayoría de los casos detectados mediante cribado neonatal son asintomáticos en el momento del diagnóstico y con la introducción de medidas dietéticas preventivas permanecen sin clínica durante años, desencadenando los episodios de crisis, situaciones de estrés fisiológico (enfermedad, ayuno o ejercicio intenso).
- El diagnóstico se basa en el estudio del nivel plasmático de ácidos grasos libres y de acilcarnitinas específicas (C14:1 y C14). En la orina se muestra un perfil característico de ácidos dicarboxílicos y 3-hidroxicarboxílicos, ausencia o disminución de cetonas y presencia de mioglobina. La confirmación diagnóstica se realiza mediante la determinación de ácidos orgánicos en orina, la cuantificación de acilcarnitinas en plasma, la determinación de la actividad de VLCAD en linfocitos, fibroblastos o tejidos y el estudio del gen.
- El objetivo del tratamiento se centra en prevenir y controlar los episodios agudos. Las medidas preventivas consisten en evitar el ayuno prolongado en situaciones de estrés o procesos infecciosos, asegurando una dieta fraccionada rica en carbohidratos y la restricción de triglicéridos de cadena larga. Como recomendaciones adicionales se incluyen la suplementación de triglicéridos de cadena media y, con mayor controversia, la suplementación con L-carnitina. La triheptanoina y el bezafibrato son fármacos en fase de investigación.
- La sensibilidad fue del 100% en todos los estudios excepto en uno que se redujo al 75% debido a la obtención de 1FN. La especificidad y el VPN se situaron muy próximos al 100% y el VPP fue muy variable, oscilando entre el 3% y el 84% debido a la obtención de falsos positivos. El porcentaje de FP fue del 0,003%, observándose que los programas que obtuvieron los peores resultados en cuanto a FP y VPP fueron aquellos que utilizaron únicamente como metabolito la concentración de C14:1 o C14, y cómo la evaluación conjunta con combinaciones específicas de metabolitos mejoró la eficacia de la prueba.
- Entre las aportaciones del cribado se indican la reducción de la morbi-mortalidad y la mejora del pronóstico.



# 7 Conclusiones finales

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (3)			
	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
Enfermedad	¿Es la enfermedad a cribar un problema importante de salud?	A pesar de que los errores congénitos del metabolismo suelen tener incidencias pequeñas, son patologías de gran complejidad etiológica, diagnóstica y pronóstica, generalmente de carácter crónico y progresivo y que frecuentemente presentan una elevada morbimortalidad y un alto grado de discapacidad.	
		<b>Deficiencia primaria de carnitina:</b> La incidencia estimada a nivel mundial es de 1:125 757 RN, aunque se han descrito regiones donde es mucho más frecuente como Japón con un caso por cada 40 000. En España, la incidencia en el periodo 2001-2012 fue de 1:79 507. La prevalencia estimada en Europa es de 0,36 casos/100 000 habitantes.	✓
		<b>SCADD:</b> Su incidencia es desconocida, si bien en los programas de cribado se ha visto que podría afectar a uno de cada 40 000-100 000 RN. No se tienen datos fidedignos sobre su prevalencia. En términos de morbilidad, se cuestiona la relación entre el déficit enzimático y las manifestaciones clínicas considerándose una enfermedad de escasa relevancia clínica.	≈
	<b>VLCADD:</b> Se estima que la incidencia a nivel mundial es de 1:50 000-120 000 RN, observando en España una incidencia de 1:147 655 con la confirmación de 7 casos para el periodo 2001-2012. La prevalencia estimada en Europa es de 0,68 casos/100 000 habitantes, la segunda más baja a nivel internacional. La mortalidad es elevada, en torno al 75% y se produce generalmente durante el primer año de vida.	✓	
	¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos? ¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?	<b>Deficiencia primaria de carnitina:</b> es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva causada por una mutación en el gen <i>SLC22A5</i> que codifica el transportador de carnitina <i>OTCN2</i> . La alteración de esta proteína reduce el transporte de la carnitina a través de la membrana celular, que incrementa su excreción urinaria y reduce su nivel plasmático y su concentración intracelular. La deficiencia de carnitina limita la formación de acilcarnitinas y bloquea la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos produciendo un déficit energético, una disminución de la cetogénesis hepática, la acumulación de lípidos en el citoplasma y el descenso de los valores de glucosa. Existen dos formas de presentación más frecuentes: Hepática (neonatal): representa aproximadamente la mitad de los casos, es la forma más grave y se caracteriza por desarrollar episodios de hipoglucemia hipocetósica, letargo, hiperamonemia, hepatomegalia y encefalopatía hepática. Los episodios suelen desencadenarse por el ayuno o por enfermedades o infecciones. Las crisis metabólicas pueden provocar daños cerebrales o retraso mental. Sin tratamiento se puede producir edema cerebral, convulsiones, coma y muerte. Miopática (primera infancia): cursa con cardiomiopatía dilatada/hipertrofica, hipotonía y debilidad muscular. La cardiomiopatía puede progresar hasta producir la muerte por insuficiencia cardíaca antes de establecer el diagnóstico. También se han descrito casos en la edad adulta aunque estos pueden ser asintomáticos o presentar síntomas menores, como debilidad o fatiga. Los posibles diagnósticos diferenciales incluyen defectos de la oxidación de los ácidos grasos (VLCADD, SCADD, MCADD, CTP-II, CAT), acidemias orgánicas (GA-I o 3-MCC entre otras) o déficit secundario de carnitina (tratamiento farmacológico con ATB, desnutrición severa, hemodiálisis, etc.). La historia natural de la enfermedad no es bien conocida y muchos de sus signos y síntomas son inespecíficos y comunes a otras patologías. Además, no existe una clara relación fenotipo-genotipo por lo que es muy difícil predecir que pacientes realmente desarrollarán la enfermedad. El espectro de signos y síntomas clínicos es muy amplio y va a depender de la edad de presentación, de la afectación orgánica y de la gravedad de los síntomas, aunque la mayoría de los RN detectados por cribado son asintomáticos.	≈

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (3)			
	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
Enfermedad	<p>¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos?</p> <p>¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?</p>	<p><b>SCADD:</b> es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva causada por el déficit del enzima Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) que interviene en la <math>\beta</math>-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena corta (4-6 átomos de carbono). Se considera una enfermedad multifactorial y poligénica y se cree que la presencia de dos polimorfismos muy frecuentes en la población general, el 511C&gt;T y el 625G&gt;A, son un factor de susceptibilidad que requieren la presencia de otros factores genéticos y ambientales. Su deficiencia bloquea la última etapa del ciclo de la <math>\beta</math>-oxidación por lo que se producen cantidades casi normales de Acetil-CoA, ya que la capacidad de glucogénesis y cetogénesis de las etapas anteriores pueden ser suficientes para suplir las necesidades energéticas. La especificidad de la Acil-CoA de cadena media puede compensar parcialmente la actividad deficiente de la SCAD, lo que explicaría que muchos de los pacientes no presenten las características clásicas de la mayoría de los defectos de la oxidación de los ácidos grasos, como la hipoglucemia hipocetósica o los síntomas cardíacos, ya que éstos se asocian con la deficiencia energética. Se produce la acumulación en sangre, orina y tejidos de su sustrato butiril-CoA y de sus metabolitos ácido butírico, ácido etilmalónico, ácido metilsuccínico, butirilglicerina y butirilcarnitina produciendo efectos neurotóxicos. Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas, y se asocia a varios fenotipos clínicos que incluyen desde formas asintomáticas hasta formas graves, como dismorfia facial, retraso del desarrollo, letargo, crisis convulsivas y síntomas neuromusculares. Se conocen dos formas de presentación: ● Neonatal (generalizada): comienza en las primeras semanas de vida pudiendo provocar acidosis metabólica, debilidad muscular y/o deterioro neurológico. ● Adulta (localizada): afecta principalmente a los músculos tras un esfuerzo físico intenso, ocasionando problemas musculares, como dolor, debilidad y miopatía crónica. La elevación de la concentración plasmática y urinaria de butirilcarnitina (C4) y/o ácido etilmalónico (EMA), respectivamente, son características de la SCADD pero no diagnósticas por lo que es necesario su diagnóstico diferencial, descartando especialmente la isobutilglicinuria, la acidemia glutárica tipo II, la encefalopatía etilmalónica o la enfermedad del vómito jamaicano y también enfermedades mitocondriales con sintomatología similar como el síndrome Kearns-Sayre, el síndrome MELAS o MERF, entre otros. En seis programas de cribados incluidos en esta revisión se incluye el diagnóstico de la IBDH como parte del diagnóstico diferencial. El genotipo se correlaciona bien con los hallazgos bioquímicos pero no predice el fenotipo clínico por lo que es muy difícil predecir que pacientes realmente desarrollarán la enfermedad. La mayoría de los casos diagnosticados mediante cribado neonatal y/o clínicamente, e incluso familiares que cumplen los criterios diagnósticos (elevación de C4 y de EMA), son en la mayoría de los casos asintomáticos y presentan buen estado de salud, por lo que se cuestiona la relación entre el déficit de SCAD y las manifestaciones clínicas.</p>	≈
		<p><b>VLCADD:</b> es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva causada por la deficiencia o disfunción del enzima Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD). Su déficit bloquea la oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga (14-20 átomos de carbono) y, en consecuencia, afecta a la conversión de grasa en energía especialmente a la capacidad de mantener el gasto cardíaco, de adaptarse a los periodos de ayuno y a la capacidad de producir energía durante el ejercicio intenso. Esto hace que, en condiciones de descompensación metabólica, se acumulen en sangre y orina ácidos grasos, sus derivados conjugados con la carnitina y ácidos dicarboxílicos, afectando especialmente al corazón, hígado y músculos. La clínica aparece generalmente en el periodo neonatal (50%) o en la infancia (30%). Se conocen tres fenotipos de diferente gravedad y edad de inicio: ● Neonatal (miopática con fallo multiorgánico): se caracteriza por un inicio precoz y cursa con cardiomiopatía, derrame pericárdico, arritmias, hipotonía, hepatomegalia e hipoglucemia intermitente. Sin tratamiento la mortalidad es elevada y suele producirse antes del primer año de vida. ● Infantil (hepática con hipoglucemia hipocetósica): más moderada, no produce alteraciones cardíacas y presenta menor mortalidad. Se caracteriza por desarrollar hipoglucemia hipocetósica inducida por el ayuno o por procesos infecciosos, encefalopatía y hepatomegalia. ● Adulta (miopática tardía): aparece de forma progresiva a partir de los 10 años y es inducida por el ejercicio, el ayuno o el estrés. Cursa con fatiga muscular, rhabdomiolisis, calambres musculares y/o dolor e intolerancia al ejercicio. Se apunta la existencia de una relación genotipo-fenotipo, presentando los fenotipos más graves una actividad enzimática inferior al 10%. Los posibles diagnósticos diferenciales incluyen la TFP, la LCHAD, la CPT-II y la CACT. Es necesario descartar especialmente la MCAD o la AG-II ya que los suplementos de triglicéridos de cadena media que se utilizan en el tratamiento están contraindicados en estos trastornos.</p>	✓

	Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (3)		
	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
Enfermedad	¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado con la intervención?	<b>Deficiencia primaria de carnitina:</b> La edad de presentación es muy variable y está relacionada con la gravedad de la enfermedad. Las formas de presentación más comunes se producen en la lactancia (3 meses-2,5 años), que representa aproximadamente la mitad de los casos, y en la primera infancia (normalmente a los 4 años), cursando con crisis metabólicas agudas y manifestaciones cardíacas y miopáticas, respectivamente. Los adultos no suelen presentar síntomas o suelen ser leves, como debilidad o fatiga. Los estudios en los que los datos están disponibles, indican que prácticamente todos los casos identificados mediante cribado fueron asintomáticos en el momento del diagnóstico y, tras la confirmación diagnóstica, se sometieron a tratamiento presentando un desarrollo y crecimiento normales y sin secuelas en su última revisión. Únicamente se detectó un caso que debutó antes de la realización de la prueba, presentando descompensaciones metabólicas y que desarrolló un importante retraso en el desarrollo (40).	✓
		<b>SCADD:</b> Aunque el déficit de SCADD puede presentarse en las primeras semanas de vida con anomalías en el tono muscular, hipoglucemia y vómitos, la mayoría de los casos se presentan de manera progresiva entre los tres primeros meses de vida y los 5 años de edad con hipotonía y retraso en el desarrollo. En la población adulta afecta principalmente a los músculos tras realizar un ejercicio físico intenso. Durante el embarazo aumenta el riesgo de serias complicaciones como preeclampsia, síndrome HELLP, hígado graso o hemorragias graves. Los estudios incluidos en esta revisión indican que prácticamente todos los casos identificados mediante cribado fueron asintomáticos en el momento del diagnóstico y, aunque no todos se sometieron a tratamiento, presentaron un igualmente un desarrollo normal.	✓
		<b>VLCADD:</b> La forma neonatal es la más frecuente, representa aproximadamente el 50% de los casos y se caracteriza por un inicio precoz, generalmente entre los primeros días de vida y los primeros meses de edad. La primera descompensación metabólica, generalmente antes de los 8 meses de edad, es altamente letal (próxima la 75%) y cursa con náuseas, vómitos y/o letargia tras un periodo de ayuno que progresa a convulsiones o coma en las primeras horas tras el inicio de los síntomas. Los estudios en los que los datos están disponibles, indican que entre el 85% y el 100% de los casos identificados mediante cribado fueron asintomáticos en el momento del diagnóstico y, tras la confirmación diagnóstica, se sometieron a tratamiento presentando un desarrollo y crecimiento normales y sin desarrollar ninguna crisis hasta su última revisión. El 95% de los casos detectados por cribado entre todos los programas y estudios incluidos en este trabajo fueron asintomáticos en el momento del diagnóstico y únicamente 3 casos debutaron antes de obtener los resultados de la prueba de cribado. Dos de ellos mejoraron con el inicio del tratamiento y no presentaron secuelas pero el otro falleció a los dos días de vida a causa de una descompensación metabólica aguda.	✓
	¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado?	En la actualidad no hay implementadas medidas de prevención primaria de la enfermedad. Al ser las 3 enfermedades de tipo autosómico recesivo, una posible medida sería la de detectar portadores en comunidades de alto riesgo, si bien las que se conocen son muy minoritarias. Otra medida a implementar sería la del seguimiento de familiares de personas afectas de la enfermedad y el consejo genético.	✓
Prueba de cribado	¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?	La prueba de cribado consiste en la obtención y análisis de una muestra de sangre del talón (y en ocasiones también de orina). La obtención de la muestra es segura y sencilla, mientras que el proceso analítico es complejo y conlleva una previa puesta a punto de la técnica y el establecimiento de un protocolo de cribado: marcadores que se van a utilizar y puntos de corte específicos para cada población y laboratorio. El protocolo de cribado condicionará la sensibilidad y especificidad de la prueba. En el cribado de la CUD y de la SCADD se ha observado una gran homogeneidad de parámetros y cierta variabilidad en los puntos de corte. La mayor heterogeneidad se ha observado en el cribado de la VLCADD.	≈

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (3)			
	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
Prueba de cribado	¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?	<p><b>Deficiencia primaria de carnitina:</b> El cribado de la enfermedad se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestras de sangre seca impregnadas en papel, en las que se detectan concentraciones reducidas de carnitina libre (C0). Ahora bien, niveles reducidos de carnitina pueden encontrarse en otras condiciones fisiológicas o patológicas, por lo que algunos estudios y programas de cribado utilizan también la disminución del perfil de acilcarnitinas (AC), si bien no hay evidencia suficiente que demuestre su efectividad diagnóstica. La sensibilidad y el VPN para la CUD fueron del 100% en todos los estudios excepto en uno, debido a la obtención de un FN que pudo ser debido a las modificaciones en el umbral de corte de la C0 que se realizaron a lo largo del periodo de estudio. La especificidad se situó en todos los casos próxima al 100% y el VPP obtuvo un valor global del 12%, aunque fue muy variable, desde el 1,15% hasta el 64,7% debido a los FP. En la etapa intrauterina la carnitina se transfiere al feto a través de la placenta, por lo que tras el parto el nivel de carnitina en el RN puede ser reflejo del de su madre. El 4,6% del total de FP obtenidos en este trabajo se debieron a disminuciones transitorias de la concentración de C0 que fueron reflejo del déficit materno. Entre todos los estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión únicamente se ha obtenido un FN, lo que refleja la elevada especificidad y VPN de la prueba. Estos resultados deben tomarse con precaución debido a que no todos los estudios aportan los datos necesarios para un correcto análisis y algunos de ellos son estudios piloto.</p>	≈
		<p><b>SCADD:</b> El cribado de la enfermedad se realiza mediante MS/MS en muestras de sangre seca impregnadas en papel, en las que se detectan concentraciones elevadas de C4. Para reducir la tasa de FP algunos programas de cribado utilizan la concentración urinaria de EMA o cocientes basados en C4 como C4/C2 y C4/C3 porque una limitación del método es que, la determinación exclusiva de C4 por MS/MS no discrimina la SCADD de la IBDH, patologías que se definen respectivamente por el incremento de C4 y de su isómero isobutirilcarnitina. La sensibilidad y el VPN para la SCADD fueron del 100% en todos los estudios excepto en uno, debido a la obtención de 3 FN que pudieron ser debidos al elevado umbral de corte utilizado para la C4. La especificidad fue próxima al 100% y el VPP global fue del 15,8%, aunque muy variable, debido a la obtención de FP. En función del marcador cribado el VPP osciló entre el 4,3% y el 15% al determinar exclusivamente la C4, y éste se incrementó hasta el 66% al incluir la determinación de EMA. Para el conjunto de estudios, el porcentaje de FP fue del 0,013%, mayoritariamente debidos a la determinación exclusiva de la concentración de C4. Se observó una reducción importante en el número de FP al utilizar el incremento de C4 y de otros marcadores comparado con la determinación exclusiva de C4. En menor medida, resultados similares se obtuvieron en otros programas de cribado al utilizar como marcadores adicionales la excreción urinaria de EMA o cocientes basados en C4. Estos resultados proceden de estudios de baja calidad metodológica y en ocasiones de programas piloto que modifican sus protocolos a lo largo del desarrollo del mismo.</p>	≈
		<p><b>VLCADD:</b> El cribado de la enfermedad se realiza mediante MS/MS en muestras de sangre seca impregnadas en papel, utilizando como prueba inicial de cribado la elevación de C14:1, C14 y/o C14:2. Como marcadores adicionales se utiliza el nivel de C12:1, C16 o C16:1, C18:1 o cocientes basados como C14:1/C12:1 o C14:1/C16. Un nivel plasmático de C14:1 <math>\geq 1 \mu\text{mol/L}</math> es altamente sugestivo de VLCADD, sin embargo, concentraciones <math>\leq 1 \mu\text{mol/L}</math> no permiten diferenciar claramente entre los individuos afectados, los portadores y los sanos. Para evitar FP, algunos autores recomiendan que a todos los casos con un cribado positivo en la prueba inicial de cribado se les realice un análisis enzimático y/o molecular incluso si en la segunda muestra el perfil de acilcarnitinas es normal porque, en la segunda muestra de sangre que se suele recoger a partir del 5º día de vida el perfil de acilcarnitinas disminuye y puede dar un resultado normal incluso en pacientes afectados. La sensibilidad de la prueba fue del 100% en todos los estudios excepto en uno que se redujo al 75% debido a la obtención de 1FN. La especificidad y el VPN se situaron muy próximos al 100% y el VPP fue muy variable, oscilando entre el 3% y el 84% debido a la obtención de falsos positivos. Para el conjunto de estudios el porcentaje de FP fue del 0,003%, observándose que los programas que obtuvieron los peores resultados en términos de FP y VPP, fueron aquellos que utilizaron únicamente la determinación de la concentración de C14:1 o C14, y cómo la evaluación conjunta con combinaciones específicas de marcadores mejoró la eficacia diagnóstica de la prueba. Únicamente se observó un FN lo que refleja la elevada especificidad y VPN de la prueba. Estos resultados proceden de estudios de baja calidad metodológica y en ocasiones de programas piloto que modifican sus protocolos a lo largo del desarrollo del mismo.</p>	≈

	Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (3)		
	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
<b>Prueba de cribado</b>	¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana?	La aceptación de los programas de cribado de errores congénitos del metabolismo es muy elevada en aquellos lugares en los que está implantado, con niveles de participación por encima del 90% de la población diana. Además, el hecho de que la toma de muestras sea sencilla y segura (sangre del talón y, en su caso, de orina), facilita dicha participación.	✓
	¿Son explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar?	Las pruebas de cribado de las 3 enfermedades se basan en determinar metabolitos clave (tipo bioquímico) y no en el análisis del gen.	-
		<b>Deficiencia primaria de carnitina:</b> El diagnóstico se basa en la determinación del nivel de carnitina libre (C0) mediante MS/MS. En los pacientes afectados el nivel plasmático de C0 es muy bajo y la excreción urinaria elevada. El nivel de carnitina total y el resto de marcadores (acilglicinas, ácidos grasos libres y ácidos orgánicos) son normales. La confirmación diagnóstica se realiza mediante la cuantificación de C0 y AC mediante MS/MS, el estudio enzimático del transporte de carnitina en linfocitos o fibroblastos cultivados y el análisis molecular. Se recomienda investigar el nivel plasmático de todas las madres con RN en los que el cribado detecta niveles bajos de C0, para confirmar que el déficit de carnitina realmente lo presenta el RN y que no es reflejo del de su madre. El objetivo del tratamiento es mantener normales los niveles plasmáticos de carnitina y evitar la hipoglucemia y los periodos de ayuno, y consiste en la administración de suplementos orales de L-carnitina, cuya eficacia ya ha sido probada, en combinación con una dieta fraccionada rica en carbohidratos y restricción de grasas y triglicéridos. Sin embargo, no existe consenso sobre si todos los RN diagnosticados por cribado necesitarían ser tratados.	✓
	¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento subsiguiente?	<b>SCADD:</b> El diagnóstico se basa en la elevación, durante las descompensaciones metabólicas, de la concentración plasmática de C4 y/o de EMA y derivados en orina, mientras que la concentración plasmática de carnitina generalmente es normal. Para la confirmación diagnóstica se realiza la cuantificación de ácidos orgánicos en orina por CG/MS, la cuantificación de acilcarnitinas en plasma mediante MS/MS, la determinación de la actividad enzimática en biopsia muscular o en fibroblastos de piel cultivados y el estudio genético. La necesidad de tratamiento es cuestionable ya que la mayoría de los casos diagnosticados son asintomáticos y existe incertidumbre sobre la eficacia del mismo en la prevención de la morbi-mortalidad. Tampoco existe un claro consenso sobre las recomendaciones del tratamiento dietético o la suplementación con carnitina y/o riboflavina.	X
	<b>VLCADD:</b> El diagnóstico se realiza mediante el estudio del nivel plasmático de ácidos grasos libres y de acilcarnitinas específicas (C14:1, C14:2 y C14) y el estudio en orina de ácidos orgánicos, que muestra un perfil característico de ácidos dicarboxílicos y 3-hidroxicarboxílicos, de la ausencia o disminución diagnóstica de cetonas y de la presencia de mioglobina. La confirmación diagnóstica se realiza mediante la determinación de ácidos orgánicos en orina, la cuantificación de acilcarnitinas en plasma, la determinación de la actividad de VLCAD en linfocitos, fibroblastos o tejidos y el análisis molecular. El tratamiento se centra en prevenir y controlar los episodios agudos. Las medidas preventivas consisten en evitar la hipoglucemia mediante la prevención del ayuno prolongado en situaciones de estrés o procesos infecciosos asegurando una dieta rica en carbohidratos y la restricción de triglicéridos de cadena larga. Como recomendaciones adicionales se incluyen, la suplementación de triglicéridos de cadena media y la suplementación de L-carnitina. La utilización de la triheptanoína o el bezafibrato se encuentran en fase de investigación.	✓	
<b>Tratamiento</b>	¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o la calidad de vida, y que sea más efectiva si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática?	<b>Deficiencia primaria de carnitina:</b> La deficiencia primaria de carnitina es un ECM que responde favorablemente al tratamiento, ya que las descompensaciones metabólicas y la debilidad muscular o la cardiomiopatía mejoran si se inicia tratamiento antes de que se produzcan daños irreversibles. Además se han descrito casos, tanto neonatales como infantiles o adultos, que empeoran cuando interrumpieron el tratamiento con suplementos de carnitina o no presentaron una buena adhesión al mismo, observando una gran mejora cuando reanudaron el mismo. Sin embargo, no existe un claro consenso sobre si la instauración del tratamiento en la fase de latencia sea más efectiva que en la fase sintomática, porque la detección de casos en la edad adulta, asintomáticos o mínimamente sintomáticos, plantea la duda de si todos los RN diagnosticados por cribado deberían ser tratados.	≈

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (3)			
	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
Tratamiento	¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o la calidad de vida, y que sea más efectiva si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática?	<p><b>SCADD:</b> El pronóstico es bueno en los pacientes asintomáticos y variable en aquellos que muestran las manifestaciones de la enfermedad, aunque los signos y síntomas a menudo mejoran y desaparecen por completo durante el seguimiento. A largo plazo, el tratamiento no parece mejorar de manera significativa la evolución clínica y, en general, los síntomas suelen mejorar con la edad. Prácticamente todos los casos detectados por MS/MS y confirmados fueron asintomáticos en el momento del diagnóstico, y aunque no todos los estudios muestran los datos necesarios, no todos los pacientes recibieron tratamiento presentando igualmente un desarrollo normal. No existe consenso sobre la necesidad tratamiento de los pacientes con SCADD, ni evidencia científica suficiente que avale la eficacia del mismo en la prevención de la morbilidad o que indique que sea más efectivo administrar el mismo en fase de latencia que en fase sintomática.</p> <p><b>VLCADD:</b> La evidencia científica disponible es de baja calidad y en ocasiones solo de tipo indirecta, por lo que no queda claro que la administración del tratamiento en fase de latencia resulte más eficaz que si se administrase en fase sintomática, ya que parece prevenir y/o revertir los síntomas en ambos casos. La mayoría de los casos detectados por cribado neonatal son asintomáticos en el momento del diagnóstico y con el inicio del tratamiento permanecen asintomáticos durante el seguimiento, observándose también una evolución favorable entre los pacientes cribados que desarrollan clínica antes de la obtención de los resultados de la prueba y que se someten a tratamiento. Sin embargo, no es posible asegurar que el tratamiento preventivo impida la aparición de síntomas de por vida, desconociéndose la evolución que hubiesen tenido los casos cribados asintomáticos si no hubiesen sido tratados.</p>	X
	¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a este problema de salud?	Tras un correcto diagnóstico de la enfermedad se suele realizar una valoración antropométrica y evaluación del desarrollo cognitivo y psicomotor del niño. En el caso de la CUD el tratamiento farmacológico se inicia de forma precoz y consiste en la administración de suplementos orales de L-carnitina. La dosis se valora individualmente en función del nivel plasmático de carnitina y se debe administrar de por vida. También se instauran medidas de prevención de crisis metabólicas mediante una dieta fraccionada rica en carbohidratos, restricción de grasas y de triglicéridos. La frecuencia de la ingesta de alimentos variará en función de la tolerancia individual al ayuno. En el caso de la SCADD, el tratamiento se basa en evitar el ayuno, especialmente en los procesos intercurrentes (fiebre, vómitos, infecciones, etc.) para prevenir la hipoglucemia. En esta patología se cuestiona la necesidad de tratamiento ya que la mayoría de los casos son asintomáticos, existe incertidumbre sobre la eficacia del mismo y hay una falta de consenso sobre las recomendaciones del tratamiento dietético o la suplementación con carnitina. El tratamiento de la VLCADD es común a otros defectos de la $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos asegurando una dieta fraccionada para prevenir el ayuno prolongado y así evitar la hipoglucemia y, la suplementación de triglicéridos de cadena media o de L-carnitina. Las formas neonatales precisan una intensa intervención dietética precoz, mientras que las adultas simplemente requieren suplementos antes de realizar ejercicio físico. En España, los programas de cribado se acompañan de unidades de diagnóstico y tratamiento a donde son dirigidos aquellos niños con resultados patológicos detectados en los programas, independientemente que presenten clínica o no.	✓
Programa de cribado	¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o la morbilidad?	El principal objetivo del cribado es mejorar la morbimortalidad del lactante sometido a la prueba. Debido a que las enfermedades evaluadas son de muy baja incidencia, es difícil la realización de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia de los programas de cribado. Además de que habrá un número insuficiente de pacientes para conseguir una adecuada potencia estadística, cabría plantearse también conflictos éticos debido al hecho de asignar pacientes a un grupo sin cribado conociendo las ventajas de una detección precoz de la enfermedad. Por estos motivos, la evidencia científica existente es de tipo observacional, tanto prospectiva como retrospectiva. Existe muy poca evidencia respecto a los posibles beneficios a largo plazo de los programas de cribado poblacional de errores congénitos del metabolismo.	

	Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (3)		
	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
Programa de cribado	¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o la morbilidad?	<b>Deficiencia primaria de carnitina:</b> La evidencia sobre la efectividad del cribado del déficit de carnitina es de baja calidad y se basa en estudios de carácter observacional, proporcionando sólo en algunos casos evidencias directas, por lo que no es posible establecer si se reduce la morbi-mortalidad. Sin embargo, los estudios incluidos en esta revisión muestran que el diagnóstico precoz mediante cribado permite un inicio temprano del tratamiento de suplementación con carnitina y que la práctica totalidad de los pacientes, asintomáticos en el momento del diagnóstico, no presentaron ninguna descompensación metabólica o alteración cardíaca y tuvieron un crecimiento normal. Tan sólo un RN debutó antes de la realización de la prueba desarrollando una descompensación metabólica y presentando un importante retraso en el desarrollo. Sin embargo, al no existir una clara relación fenotipo-genotipo es muy difícil predecir que pacientes desarrollarán la enfermedad y a pesar de que muchos programas de cribado comenzaron tratamiento una vez confirmado el diagnóstico de CUD, se desconoce el resultado que hubiesen obtenido estos RN si no hubiesen sido tratados.	≈
		<b>SCADD:</b> No existe evidencia directa que permita establecer conclusiones sobre sus efectos en la morbilidad a corto y largo plazo. La evidencia disponible es de baja calidad e indica que la mayoría de los casos identificados mediante cribado y/o clínicamente, e incluso familiares que cumplen los criterios diagnósticos son asintomáticos y presentan buen estado de salud. Por ello se ha cuestionado la relación entre el déficit de SCAD y las manifestaciones clínicas, por lo que el cribado tendría una escasa capacidad para predecir, entre los individuos positivos a la prueba, los que realmente desarrollarán la enfermedad.	X
		<b>VLCADD:</b> La evidencia sobre la efectividad del cribado del déficit de VLCAD es de baja calidad y se basa principalmente en estudios de tipo observacional y en ocasiones, en programas piloto o evidencias indirectas. Los estudios en los que los pacientes fueron detectados mediante clínica o en los que se realizó un cribado selectivo presentaron los fenotipos más graves y una mortalidad, generalmente durante el primer año de vida, superior a la obtenida por los estudios en los que se realizó un cribado neonatal. Prácticamente todos los casos detectados por cribado fueron asintomáticos y con tratamiento, presentaron un desarrollo normal sin sufrir descompensaciones metabólicas durante el seguimiento. Los tres casos que debutaron antes de la obtención de los resultados del cribado también presentaron un desarrollo normal, excepto uno que falleció a los dos días de vida por una descompensación metabólica aguda.	≈
	¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos?	El balance entre el beneficio y el daño de un programa de cribado es difícil de establecer. Por una parte están los beneficios directos sobre los recién nacidos detectados, y verdaderos positivos, en los que la detección presintomática pueda reducir la morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas a esas enfermedades, consiguiendo mejorar con ello su pronóstico vital. Dada la baja prevalencia de las enfermedades que estamos evaluando, el número de recién nacidos beneficiados sería muy pequeño. Por otro lado, la evidencia sobre los beneficios es de baja calidad y a veces sólo se dispone de evidencia indirecta. Otra cuestión es que no se dispone de información sobre los resultados de la detección precoz a largo plazo, al no disponer de estudios de suficiente tiempo de seguimiento. Otros beneficios a valorar serían los familiares o sociales, aunque existe un consenso importante sobre los programas de cribado en el sentido de que su justificación debe basarse únicamente en el beneficio directo sobre el recién nacido. Por otra parte, los daños derivados de un programa de cribado se concentran en los falsos positivos de las pruebas, que generan ansiedad y preocupación en los padres mientras no se obtienen los resultados definitivos, y que pueden persistir incluso aunque no se confirme la enfermedad. Pero sobre todo, el principal daño es el posible sobrediagnóstico y sobretratamiento derivados de la detección de formas leves o asintomáticas de la patología cribada. Las posibilidades de producir daño pueden afectar a un número muy elevado de recién nacidos y de sus familias. En el caso de la CUD, la SCADD y la VLCADD, se ha detectado un aumento de la tasa de diagnóstico a partir de la puesta en marcha de programas de cribado mediante MS/MS, lo que apunta a que el cribado conduce a un sobrediagnóstico y sobretratamiento de las formas leves de la enfermedad que de otra forma no se diagnosticarían.	≈

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (3)			
	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
Programa de cribado	¿Cuál es la población diana definida?	Los programas de detección precoz de enfermedades metabólicas en periodo neonatal tienen como población objetivo todos los neonatos del área de referencia, siendo habitual que el programa se ofrezca a todos los hospitales y maternidades públicas y privadas, para garantizar el acceso a todos los neonatos.	✓
	¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?	En líneas generales, y aunque con gran heterogeneidad en la metodología y los resultados, los estudios de evaluación económica existentes muestran que la espectrometría de masas en tándem es una tecnología coste-efectiva en el cribado de metabolopatías en comparación con las técnicas analíticas habituales y teniendo en cuenta los criterios internacionales comúnmente aceptados. Por otra parte, la detección de múltiples metabolopatías es más eficiente que el cribado de las mismas de forma individual, aunque llega un momento en que añadir más deja de ser rentable. Por último, cuando se realiza la evaluación económica de la inclusión de una o varias patologías a un programa de cribado no debe olvidarse el considerar la potencial reducción en la calidad de vida asociada a los resultados falsos positivos. Actualmente en España, se está realizando una evaluación económica de las tres metabolopatías evaluadas en este documento, estando a la espera de la publicación de sus resultados.	✓
	El programa completo ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?	Es posible asumir que los actuales programas de cribado desarrollados en nuestro país cuentan con gran aceptación, tanto por los profesionales como por el público en general. Por otra parte, es poco probable que una ampliación con las patologías evaluadas en este informe añada nuevas cuestiones jurídicas o sociales a las ya abordadas previamente. Sin embargo, debe tenerse siempre en cuenta la cuestión ética de que sólo se deben ofrecer aquellas pruebas que hayan demostrado un balance beneficio/riesgo favorable. La rareza de estos trastornos podría significar la consecución de pobres resultados en comparación con los recursos empleados y un balance entre verdaderos y falsos positivos menos favorable. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que añadir tres patologías más a un programa de cribado determinado no tiene por qué ser tres veces más costoso o laborioso.	✓
	¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?	Los principales resultados de un programa de cribado de errores congénitos del metabolismo son los relativos a la reducción de la carga de la enfermedad (disminución de la mortalidad y morbilidad y aumento de la supervivencia y calidad de vida de las personas afectas). Es por ello imprescindible contar con aplicaciones informáticas específicas, compuestas de bases de datos relacionadas que permitan la grabación de los datos administrativos y de las pruebas de laboratorio y el análisis de los resultados del programa. Ello permitirá evaluar si las actividades o procesos desarrollados se ajustan a las necesidades de salud, tanto desde la perspectiva de la población como del sistema sanitario. Además, esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de objetivos, el establecimiento de prioridades y para la toma de decisiones. En el momento actual, existe heterogeneidad en la implantación de sistemas de información y en la medición de resultados en los programas de cribado de metabolopatías de las CC.AA.	≈
	¿Es el programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud?	Este punto hace referencia a que debe existir una valoración explícita del impacto que el programa de cribado tendrá en el sistema de salud en que se va a integrar. Precisaré, por tanto, de una evaluación de la infraestructura y los recursos, tanto materiales como humanos, que requerirá de la capacidad del sistema para absorber la carga de trabajo derivada del programa. Esta pregunta tiene enorme interés ante el cribado de nuevas patologías. Sin embargo, en el caso de los ECM y, en concreto, de las tres patologías evaluadas en este informe, CUD, SCADD y VLCADD, la realidad es que su cribado ya se está realizando en el momento actual en varias CC.AA, en las que su implantación se ha visto facilitada por la disponibilidad de la técnica de espectrometría de masas en tándem y por la sencillez de la prueba de cribado, al utilizar la misma muestra de sangre de talón que para otras patologías. Además, su impacto posterior al diagnóstico es pequeño debido a la baja incidencia de todas ellas. Otra cuestión es la implantación del cribado de estas u otras patologías en servicios de salud en los que no se dispone de la técnica de espectrometría, en las que a priori se desconoce su factibilidad.	≈

Fuente: elaboración propia. ✓: cumple el criterio; X: no cumple el criterio; ≈: lo cumple parcialmente.



## 8 Bibliografía

1. Einöder Moreno M, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica y deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. Santiago de Compostela: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2013.
2. Seoane Mato D, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte II: acidemia metilmalónica, acidemia propionica, tirosinemia tipo I. Santiago de Compostela: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2014.
3. Ministerio de Sanidad y Política Social. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública [Monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010. [citado 1 oct 2014]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es>
4. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. Informe N°.: avalia-t. Num 2006/07.
5. Scottish Intercollegiate Guid elines Network [Internet]. A guideline developer's handbook SIGN 50. Edinburgh: SIGN; 2014 [citado 1 oct 2014]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/>
6. Advisability of expanding the Québec Newborn Blood Screening Program. Quebec: Institut National d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2013 [citado 1 oct 2014]. Fiche synthèse Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Disponible en: <http://www.inesss.qc.ca/>
7. Comité de Calidad AECNE. Programas de cribado neonatal en España. Madrid: AECNE; 2012 [citado 1 oct 2014]. Disponible en: <http://aecne.es/>

8. Rasmussen J, Nielsen OW, Janzen N, Duno M, Kober L, Steuerwald U, et al. Carnitine levels in 26,462 individuals from the nationwide screening program for primary carnitine deficiency in the Faroe Islands. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(2):215-22.
9. Lund AM, Joensen F, Hougaard DM, Jensen LK, Christensen E, Christensen M, et al. Carnitine transporter and holocarboxylase synthetase deficiencies in The Faroe Islands. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(3):341-9.
10. Burgard P, Cornel M, Di Filippo F, Haege G, Hoffmann G, Lindner M, et al. Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries. EU Tender “Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union” 2012. [citado 2 oct 2014]. Disponible en: <http://ec.europa.eu>
11. Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:68.
12. Genetics Home Reference. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2014 [citado 1 oct 2014]. Conditions: Primary carnitine deficiency. Disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov/>
13. El-Hattab AW. Systemic Primary Carnitine Deficiency. 2012. En: GeneReviews® [Monografía en Internet]. Pagon R, Adam M, Ardinger H, et al, editores. Seattle: University of Washington; 2012. [citado 2 oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
14. Solute Carrier Family 22 (Organic Cation Transporter), Member 5; SLC22A5 [base de datos en Internet]. OMIM; 2012. [citado 3 oct 2014]. Disponible en: <http://omim.org>
15. Fu L, Huang M, Chen S. Primary Carnitine Deficiency and Cardiomyopathy. *Korean Circ J.* 2013;43(12):785-92.
16. Koizumi A, Nozaki J, Ohura T, Kayo T, Wada Y, Nezu J, et al. Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Hum Mol Genet.* 1999;8(12):2247-54.

17. Lee NC, Tang NL, Chien YH, Chen CA, Lin SJ, Chiu PC, et al. Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2010;100(1):46-50.
18. Rose EC, di San Filippo CA, Ndukwe Erlingsson UC, Ardon O, Pasquali M, Longo N. Genotype-phenotype correlation in primary carnitine deficiency. *Hum Mutat*. 2012;33(1):118-23.
19. Ribes A, Baldellou A, Martínez-Pardo M, Pineda M, Riudor E. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo, ed *Protocolos de Actuación AECOM: AECOM*. 2009:53-69.
20. Crill CM, Helms RA. The use of carnitine in pediatric nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(2):204-13.
21. Winter SC. Treatment of carnitine deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(2):171-80.
22. Scholte HR, Rodrigues Pereira R, de Jonge PC, Luyt-Houwen IE, Hedwig M, Verduin M, et al. Primary carnitine deficiency. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1990;28(5):351-7.
23. Moczulski D, Majak I, Mamczur D. An overview of beta-oxidation disorders. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2009;63:266-77.
24. Guía metabólica. Barcelona: Sant Joan de Déu Hospital Materno Infantil. Universitat de Barcelona; [citado 1 oct 2014]. Defectos del metabolismo de la carnitina. Disponible en: <http://www.guiametabolica.org>
25. Tein I. Disorders of fatty acid oxidation. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1675-88.
26. Wilcken B, Wiley V, Sim KG, Carpenter K. Carnitine transporter defect diagnosed by newborn screening with electrospray tandem mass spectrometry. *J Pediatr*. 2001;138(4):581-4.
27. Rasmussen J, Køber L, Lund AM, Nielsen OW. Primary Carnitine deficiency in the Faroe Islands: health and cardiac status in 76 adult patients diagnosed by screening. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37:223-30.

28. Sun A, Lam C, Wong DA. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism: overview and outcomes. *Adv Pediatr.* 2012;59(1):209-45.
29. Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inher Metab Dis.* 2010;33(5):501-6.
30. Chien Y-H, Lee N-C, Chao M-C, Chen L-C, Chen L-H, Chien C-C, et al. Fatty Acid oxidation disorders in a chinese population in taiwan. *JIMD Rep.* 2013;11:165-72.
31. Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):470-5.
32. Yang LL, Huang XW, Yang JB, Zhou XL, Huang XL, Yang RL. Screening and diagnosis of children with primary carnitine deficiency in Zhejiang Province, China. *Hong Kong Journal of Paediatrics.* 2013;18(3):167-73.
33. Wilson C, Kerruish NJ, Wilcken B, Wiltshire E, Bendikson K, Webster D. Diagnosis of disorders of intermediary metabolism in New Zealand before and after expanded newborn screening: 2004-2009. *N Z Med J.* 2012;125(1348):42-50.
34. Lindner M, Gramer G, Haegi G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:44.
35. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1399-406.
36. Sahai I, Zytkowicz T, Kotthuri SR, Kotthuri AL, Eaton RB, Akella RRD. Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry: Experience of the Pilot Study in Andhra Pradesh, India. *Indian J Pediatr.* 2011;78(8):953-60.

37. Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem.* 2001;47(11):1945-55.
38. Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Moslinger D, Konstantopoulou V, et al. The National Austrian Newborn Screening Program - Eight years experience with mass spectrometry. Past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122(21-22):607-13.
39. Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inher Metab Dis.* 2010;33 Suppl 3:S341-8.
40. Niu D-M, Chien Y-H, Chiang C-C, Ho H-C, Hwu W-L, Kao S-M, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inher Metab Dis.* 2010;33 (Suppl 2): S295-305.
41. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M, et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis.* 2010;33 Suppl 3:S133-8.
42. Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, et al. Expanded Newborn Screening: Outcome in Screened and Unscreened Patients at Age 6 Years. *Pediatrics.* 2009;124(2):E241-E8.
43. Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Newborn screening with tandem mass spectrometry: 12 months' experience in NSW Australia. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(432):48-51.
44. La Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: Update on methods to reduce false tests. *J Inher Metab Dis.* 2008;31 Suppl 2:S395-404.
45. Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inher Metab Dis.* 2006;29(1):76-85.

46. Yoon HR, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo HW, Min WK, et al. Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: a three-year report. *Clin Chim Acta*. 2005;354(1-2):167-80.
47. Newborn Screening ACT Sheets and Confirmatory Algorithms [Monografía en Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2009 [citado 3 oct 2014]. Disponible en: <https://www.acmg.net>
48. Systemic primary carnitine deficiency [base de datos en Internet]. Orphanet; 2014. [citado 3 oct 2014]. Disponible en: <http://www.orpha.net>
49. Rinaldo P, Cowan TM, Matern D. Acylcarnitine profile analysis. *Genet Med*. 2008;10(2):151-6.
50. Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(1):157-76.
51. Schimmenti LA, Crombez EA, Schwahn BC, Heese BA, Wood TC, Schroer RJ, et al. Expanded newborn screening identifies maternal primary carnitine deficiency. *Mol Genet Metab*. 2007;90(4):441-5.
52. Winter SC, Buist NR. Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine. *Am Heart J*. 2000;139(2 Pt 3):S63-9.
53. Huang X, Yang L, Tong F, Yang R, Zhao Z. Screening for inborn errors of metabolism in high-risk children: A 3-year pilot study in Zhejiang Province, China. *BMC Pediatr*. 2012;12(18).
54. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica: CARNITINA Madrid: AEMPS; 2012 [citado 3 oct 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
55. Programa gallego para la detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas en periodo neonatal: comunicación personal (julio de 2014) del Servicio de Programas Poblacionales de Cribado de la Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia, España).
56. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med*. 2003;348(23):2304-12.

57. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland - Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):281-93.
58. Vijay S, Patterson A, Olpin S, Henderson MJ, Clark S, Day C, et al. Carnitine transporter defect: Diagnosis in asymptomatic adult women following analysis of acylcarnitine in their newborn infants. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(627-630):627.
59. Coman D, Bhattacharya K. Extended newborn screening: An update for the general paediatrician. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(2):E68-72.
60. Genetics Home Reference. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2014 [citado 7 oct 2014]. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov/>
61. National Organization for Rare Disease: NORD; [citado 7 oct 2014]. Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCAD). Disponible en: <https://www.rarediseases.org/>
62. Wolfe L, Jethva R, Oglesbee D, Vockley J. Short-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. 2011. En: GeneReviews® [Monografía en Internet]. Pagon R, Adam M, Bird T, editores. Seattle: University of Washington; 2011. [citado 7 oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
63. van Maldegem BT, Duran M, Wanders RJ, Niezen-Koning KE, Hogeveen M, Ijlst L, et al. Clinical, biochemical, and genetic heterogeneity in short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Jama.* 2006;296(8):943-52.
64. Gallant NM, Leydiker KB, Tang H, Feuchtbaum L, Lorey F, Puckett RL, et al. Biochemical, molecular and clinical characteristics of children with short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening in California. *Mol Genet Metab.* 2012;106:55-61.
65. Short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency [base de datos en Internet]. Orphanet; 2014. [citado 7 oct 2014]. Disponible en: <http://www.orpha.net>

66. Corydon MJ, Andresen BS, Bross P, Kjeldsen M, Andreasen PH, Eiberg H, et al. Structural organization of the human short-chain acyl-CoA dehydrogenase gene. *Mamm Genome*. 1997;8(12):922-6.
67. Nagan N, Kruckeberg KE, Tauscher AL, Bailey KS, Rinaldo P, Matern D. The frequency of short-chain acyl-CoA dehydrogenase gene variants in the US population and correlation with the C(4)-acylcarnitine concentration in newborn blood spots. *Mol Genet Metab*. 2003;78(4):239-46.
68. van Maldegem BT, Waterham HR, Duran M, van der Vlies M, van Woerden CS, Bobu LL, et al. The 625G>A SCAD gene variant is common but not associated with increased C4-carnitine in newborn blood spots. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(4):557-62.
69. Gregersen N, Winter VS, Corydon MJ, Corydon TJ, Rinaldo P, Ribes A, et al. Identification of four new mutations in the short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) gene in two patients: one of the variant alleles, 511C-->T, is present at an unexpectedly high frequency in the general population, as was the case for 625G-->A, together conferring susceptibility to ethylmalonic aciduria. *Hum Mol Genet*. 1998;7(4):619-27.
70. Tein I, Elpeleg O, Ben-Zeev B, Korman SH, Lossos A, Lev D, et al. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase gene mutation (c.319C > T) presents with clinical heterogeneity and is candidate founder mutation in individuals of Ashkenazi Jewish origin. *Mol Genet Metab*. 2008;93(2):179-89.
71. Jethva R, Bennett MJ, Vockley J. Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2008;95(4):195-200.
72. van Maldegem BT, Wanders RJ, Wijburg FA. Clinical aspects of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):507-11.
73. Acyl-Coa Dehydrogenase, Short-Chain, Deficiency of; Acadsd [base de datos en Internet]. OMIM; 2011. [citado 7 oct 2014]. Disponible en: <http://omim.org>
74. Guía metabólica. Barcelona: Sant Joan de Déu Hospital Materno Infantil. Universitat de Barcelona; [citado 7 oct 2014]. Deficiencia de



acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD). Disponible en: <http://www.guiametabolica.org>

75. Pedersen CB, Kolvraa S, Kolvraa A, Stenbroen V, Kjeldsen M, Ensenauer R, et al. The ACADS gene variation spectrum in 114 patients with short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency is dominated by missense variations leading to protein misfolding at the cellular level. *Hum Genet.* 2008;124(1):43-56.
76. Waisbren SE, Levy HL, Noble M, Matern D, Gregersen N, Pasley K, et al. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency: An examination of the medical and neurodevelopmental characteristics of 14 cases identified through newborn screening or clinical symptoms. *Mol Genet Metab.* 2008;95(1-2):39-45.
77. van Maldegem BT, Duran M, Wanders RJA, Waterham HR, de Koning TJ, Rubio E, et al. Fasting and Fat-Loading Tests Provide Pathophysiological Insight into Short-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. *J Pediatr.* 2010;156(1):121-7.
78. van Maldegem BT, Kloosterman SF, Janssen WJ, Augustijn PB, van der Lee JH, Ijlst L, et al. High prevalence of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands, but no association with epilepsy of unknown origin in childhood. *Neuropediatrics.* 2011;42(1):13-7.
79. Bennett MJ. Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):533-7.
80. Koeberl D, Young S, Gregersen N, Vockley J, Smith WE, Benjamin JR D, et al. Rare disorders of Metabolism with Elevated Butyryl- and Isobutyryl-Carnitine Detected by Tandem Mass Spectrometry Newborn Screening. *Pediatr Res.* 2003;54(2):219-23.
81. Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: Experience and recommendations from an expert meeting. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):521-6.
82. Genetic Testing Registry: GTR. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2014 [citado 7 oct 2014]. Acyl-CoA, short-chain, dehydrogenase deficiency. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

83. Marín Soria JL, Aldamiz-Echevarria L, Castiñeiras Ramos DE, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, González Lamuño D, et al. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro: Asociación Española para el estudio de Errores Congénitos del Metabolismo; 2009 [citado 1 oct 2014]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.seqc.es/>
84. Comeau AM, Larson C, Eaton RB. Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;125C(1):35-41.
85. Gu X, Wang Z, Ye J, Han L, Qiu W. Newborn screening in China: phenylketonuria, congenital hypothyroidism and expanded screening. *Ann Acad Med Singapore.* 2008;37(12 Suppl):107-4.
86. Han LS, Ye J, Qiu WJ, Gao XL, Wang Y, Gu XF. Selective screening for inborn errors of metabolism on clinical patients using tandem mass spectrometry in China: a four-year report. *J Inher Metab Dis.* 2007;30(4):507-14.
87. Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, et al. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics.* 2006;117(5 Pt 2):S261-9.
88. Vallance H, Green C. What is the evidence that expanding the current newborn screening panel will provide clinical benefit to newborns? Health Technology Assessment Report prepared for The Newborn Screening Advisory Committee. 2008.
89. Health Council of the Netherlands. Presentation of advisory report on Neonatal screening. 2005.
90. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess.* 1997;1(7):i-iv, 1-202.
91. American College of Medical Genetics. Fatty acid oxidation defects. Newborn screenign panel and system. 2006;8(5, supplement).
92. Hoffmann L, Haussmann U, Mueller M, Spiekerkoetter U. VLCAD enzyme activity determinations in newborns identified by screening: a

- valuable tool for risk assessment. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(2):269-77.
93. Liebig M, Schymik I, Mueller M, Wendel U, Mayatepek E, Ruiter J, et al. Neonatal screening for very long-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency: enzymatic and molecular evaluation of neonates with elevated C14:1-carnitine levels. *Pediatrics.* 2006;118(3):1065-9.
  94. Genetics Home Reference. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2014 [citado 15 oct 2014]. Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov>
  95. Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency [base de datos en Internet]. Orphanet; 2014. [citado 15 oct 2014]. Disponible en: <http://www.orpha.net>
  96. Leslie ND, Valencia CA, Strauss AW, Connor J, Zhang K. Very Long-Chain Acil-CoA Dehydrogenase Deficiency. 2009. En: GeneReviews® [Monografía en Internet]. Pagon RA AM, Ardinger HH, et al., editor Seattle University of Washington; 2009. [citado 15 oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
  97. Wanders RJ, Ruiter JP, L IJ, Waterham HR, Houten SM. The enzymology of mitochondrial fatty acid beta-oxidation and its application to follow-up analysis of positive neonatal screening results. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):479-94.
  98. Andresen BS, Olpin S, Poorthuis BJ, Scholte HR, Vianey-Saban C, Wanders R, et al. Clear correlation of genotype with disease phenotype in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1999;64(2):479-94.
  99. Laforêt P, Acquaviva-Bourdain C, Rigal O, Brivet M, Penisson-Besnier I, Chabrol B, et al. Diagnostic assessment and long-term follow-up of 13 patients with Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A dehydrogenase (VLCAD) deficiency. *Neuromuscul Disord.* 2009;19(5):324-9.
  100. Landau YE, Lichter-Konecki U, Levy HL. Genomics in newborn screening. *J Pediatr.* 2014;164(1):14-9.
  101. Arnold GL, Van Hove J, Freedenberg D, Strauss A, Longo N, Burton B, et al. A Delphi clinical practice protocol for the management of very

- long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2009;96(3):85-90.
102. Boneh A, Andresen BS, Gregersen N, Ibrahim M, Tzanakos N, Peters H, et al. VLCAD deficiency: Pitfalls in newborn screening and confirmation of diagnosis by mutation analysis. *Mol Genet Metab.* 2006;88(2):166-70.
  103. Guía metabólica. Barcelona: Sant Joan de Déu Hospital Materno Infantil. Universitat de Barcelona; [citado 15 oct 2014]. Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD). Disponible en: <http://www.guiametabolica.org>
  104. Waisbren SE, Landau Y, Wilson J, Vockley J. Neuropsychological outcomes in fatty acid oxidation disorders: 85 cases detected by newborn screening. *Dev Disabil Res Rev.* 2013;17(3):260-8.
  105. Mathur A, Sims HF, Gopalakrishnan D, Gibson B, Rinaldo P, Vockley J, et al. Molecular heterogeneity in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency causing pediatric cardiomyopathy and sudden death. *Circulation.* 1999;99(10):1337-43.
  106. Baruteau J, Sachs P, Broue P, Brivet M, Abdoul H, Vianey-Saban C, et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(5):795-803.
  107. Schymik I, Liebig M, Mueller M, Wendel U, Mayatepek E, Strauss AW, et al. Pitfalls of neonatal screening for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using tandem mass spectrometry. *J Pediatr.* 2006;149(1):128-30.
  108. Spiekeroetter U, Sun B, Zytovicz T, Wanders R, Strauss A, Wendel U. MS/MS-based newborn and family screening detects asymptomatic patients with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Pediatr.* 2003;143:335-42.
  109. Spiekeroetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(4):488-97.

110. Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, Rhead WJ, Hannon WH, Garg UC, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Follow-Up Testing for Metabolic Disease Identified by Expanded Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry; Executive Summary. *Clin Chem.* 2009;55(9):1615-26.
111. Campos D. Tandem mass spectrometry as screening for inborn errors of metabolism. *Revista Medica De Chile.* 2011;139(10):1356-64.
112. Chace D, Kalas TA, Naylor E. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem.* 2003;49(11):1797-817.
113. Spiekerkoetter U, Haussmann U, Mueller M, ter Veld F, Stehn M, Santer R, et al. Tandem mass spectrometry screening for very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the value of second-tier enzyme testing. *J Pediatr.* 2010;157(4):668-73.
114. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:498-505.
115. Screening, Technology And Research in Genetics (STAR-G). Honolulu: STAR-G; 2005 [citado 06 oct 2014]. Expanded Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry. Disorders Factsheets: Fatty Acid Oxidation Disorders: VLCADD. Disponible en: <http://www.newbornscreening.info>
116. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). London: European Medicines Agency; 2012 [citado 15 oct 2014]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
117. Designación Huérfana - Europa [base de datos en Internet]. Orphanet; [citado 15 oct 2014]. Disponible en: <http://www.orpha.net>
118. Abdel-Hamid M, Tisocki K, Sharaf L, Ramadan D. Development, validation and application of tandem mass spectrometry for screening of inborn metabolic disorders in Kuwaiti infants. *Med Princ Pract.* 2007;16(3):215-21.
119. Health Council of the Netherlands. Neonatal screening. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2005. Informe N°.: 2005/11E.



# 9 Anexos

## Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica

### 1 Revisiones sistemáticas, informes de evaluación y artículos existentes sobre programas de cribado de errores congénitos del metabolismo

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

#### **HTA, DARE y NHSEED (CRD Databases)**

- #1** (Neonat\*) AND (screen\*) FROM 2013 TO 2014
- #2** (newborn) AND (screen\*) FROM 2013 TO 2014
- #3** #1 OR #2
- #4** (mass) AND (spect\*) FROM 2013 TO 2014
- #5** (ms) AND (spect\*) FROM 2013 TO 2014
- #6** (tandem) AND (spect\*) FROM 2013 TO 2014
- #7** #4 OR #5 OR #6
- #8** #3 AND #7

#### **Cochrane library plus**

- #1** (NEONATAL SCREENING) OR (NEONAT\* SCREEN\*) OR (NEWBORN SCREEN\*) [2013 - 2014]
- #2** (INFANT) OR (NEWBORN) [2013 - 2014]
- #3** MASS SCREENING [2013 - 2014]
- #4** #2 AND #3 [2013 - 2014]
- #5** #1 OR #4 [2013 - 2014]
- #6** (METABOLISM) AND (INBORN ERROR\*) [2013 - 2014]
- #7** INBORN ERROR\* [2013 - 2014]

- #8** #6 OR #7 [2013 - 2014]
- #9** #5 AND #8 [2013 - 2014]
- #10** (SPECTRUM ANALYSIS) AND (MASS) [2013 - 2014]
- #11** (MASS SPECT\*) OR (MS SPECT\*) OR (TANDEM MASS) [2013 - 2014]
- #12** #10 OR #11
- #13** #9 AND #12

## Bases de datos generales

### Medline (PubMed)

- #20** #18 not #19 Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2014/04/01
- #19** letter\* OR Conference\* OR Congress\* OR Editorial\* OR Note\* OR Meeting\* OR Proceeding\* Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2014/04/01
- #18** #11 AND #16 Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2014/04/01
- #17** #11 AND #16
- #16** #12 OR #13 OR #14 OR #15
- #15** Tandem mass
- #14** MS spect\*
- #13** Mass spect\*
- #12** Spectrum analysis, mass
- #11** #7 AND #10
- #10** #8 OR #9
- #9** Inborn error\*
- #8** Metabolism, inborn errors
- #7** #1 OR #2 OR #3 OR #6
- #6** #4 AND #5
- #5** Infant, newborn



- #4 mass screening
- #3 Newborn\* screen\*
- #2 Neonat\* screen\*
- #1 Neonatal screening

**Embase (Ovid)**

- #1. exp newborn screening/
- #2. (neonat\* adj2 screen\*).af.
- #3. (newborn adj2 screen).af.
- #4. exp mass screening/
- #5. exp newborn/
- #6. 4 and 5
- #7. 1 or 2 or 3 or 6
- #8. exp inborn-error-of-metabolism/
- #9. (inborn adj2 error adj2 metabolism).af.
- #10. 8 or 9
- #11. 7 and 10
- #12. exp mass spectrometry/
- #13. (mass adj2 spect\*).af.
- #14. (ms adj2 spect\*).af.
- #15. (tandem adj2 mass).af.
- #16. 12 or 13 or 14 or 15
- #17. 11 and 16
- #18. Letter\* OR Conference\* OR Congress\* OR Editorial\* OR Note\* OR Meeting\* OR Proceeding\*
- #19. 17 not 18
- #20. limit 19 to yr="2013 - 2014"

## **Web of science (Web of Knowledge)**

- #9** Refined by: [excluding] Document Types=( PROCEEDINGS PAPER OR MEETING ABSTRACT OR LETTER OR EDITORIAL MATERIAL ) Timespan=2013-01-01 - 2014-04-01
- #8** #3 AND #7
- #7** #4 OR #5 OR #6
- #6** TS=(tandem AND spect\*) OR TI=(tandem AND spect\*)
- #5** TS=(ms AND spect\*) OR TI=(ms AND spect\*)
- #4** TS=(mass AND spect\*) OR TI=(mass AND spect\*)
- #3** #1 OR #2
- #2** TS=(newborn AND screen\*) OR TI=( newborn AND screen\*)
- #1** TS=(Neonat\* AND screen\*) OR TI= (Neonat\* AND screen\*)

Informes de evaluación de las agencias de tecnologías sanitarias

### **INAHTA**

Newborn OR neonatal OR inborn AND screening

## **2 Búsquedas específicas: deficiencia primaria de carnitina**

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

### **HTA, DARE, NHS EED (CRD databases)**

- 1.** MeSH DESCRIPTOR Carnitine EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER DF
- 2.** (Carnitine and deficiency) or (carnitine and deficiency and transporter) or (carnitine and primary and deficiency)
- 3.** (carnitine and uptake and deficiency)

4. (epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence)
5. #1 OR #2 OR #3
6. #4 AND #5

### **Cochrane Library (Wiley)**

- #1 MeSH descriptor: [Carnitine] explode all trees and with qualifier(s): [Deficiency - DF]
- #2 (Carnitine and deficiency) or (carnitine and deficiency and transporter) or (carnitine and primary and deficiency): ti, ab, kw (Word variations have been searched)
- #3 carnitine and uptake and deficiency: ti, ab, kw (Word variations have been searched)
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 (epidemiology or morbidity or mortality or (survival analysis) or (disease susceptibility) or (disease progression) or (natural history) or epidemiolog\* or (genetic heterogeneity) or incidence or prevalence)
- #6 #4 and #5

### **Biblioteca Cochrane Plus**

1. ((CARNITINE AND DEFICIENCY) OR (CARNITINE AND DEFICIENCY AND TRANSPORTER) OR (CARNITINE AND PRIMARY AND DEFICIENCY)): TA
- #2 (CARNITINE AND UPTAKE AND DEFICIENCY): TA
- #3 #1 OR #2
2. (epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence): TA
3. #1 AND #2

## **Inahta**

### **#1. CARNITINE AND DEFICIENCY**

Bases de datos generales,

#### **Medline (PubMed)**

- #1.** “Systemic carnitine deficiency” [Supplementary Concept] OR (Carnitine[TIAB] AND deficiency[TIAB]) OR (carnitine[TIAB] AND deficiency[TIAB] AND transporter[TIAB]) OR (carnitine[TIAB] AND primary[TIAB]AND deficiency[TIAB])OR (carnitine[TIAB] AND uptake[TIAB] AND deficiency[TIAB])
- #2.** epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence
- #3.** #1 AND #2

#### **Embase (OVID)**

- #1.** \*carnitine deficiency/
- #2.** ((Carnitine and deficiency) or (carnitine and deficiency and transporter) or (carnitine and primary and deficiencY)).ti, ab. or (carnitine and uptake and deficiencY).ti, ab.
- #3.** 1 or 2
- #4.** (epidemiology or morbidity or mortality or “survival analysis” or “disease susceptibility” or “disease progression” or “natural history” or epidemiolog\* or “genetic heterogeneity” or incidence or prevalence).mp.
- #5.** #3 AND #4

#### **Web of Science (WoK)**

- #1.** TOPIC: (“Carnitine deficiency” or (carnitine and deficiency and transporter) or “primary carnitine deficiency” OR “carnitine uptake deficiency” OR “systemic carnitine deficiency”) OR TITLE: (“Carnitine deficiency” or (carnitine

and deficiency and transporter) or “primary carnitine deficiency” OR “carnitine uptake deficiency” OR “systemic carnitine deficiency”)

**#2.** Topic=(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence) OR Title=(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic eterogeneity) OR incidence OR prevalence)

**#3.** #1 AND #2

### **Scopus (Elsevier)**

**#1.** (((TITLE-ABS-KEY ((carnitine AND deficiency) OR (carnitine AND deficiency AND transporter) OR (carnitine AND primary AND deficiency)))

**#2.** (TITLE-ABS-KEY ((epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence))

**#3.** #1 AND #2

**#4.** (TITLE-ABS-KEY (animal\* AND NOT human\*))

**#5.** #3 NOT #4

**#6.** (TITLE-ABS-KEY (infant OR child OR adolescent OR preschool OR new born))

**#7.** #5 AND #6

### 3 Búsquedas específicas: deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta

Bases de datos especializadas en Revisiones Sistemáticas

#### **HTA, DARE, NHS EED (CRD databases)**

- 1 MeSH DESCRIPTOR Acyl-CoA Dehydrogenases  
EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER DF
- 2 (acyl-coa AND dehydrogenase AND deficiency AND “short chain”)
- 3 (acyl-coa AND dehydrogenase AND deficiency AND short)
- 4 ((SCAD AND deficiency) OR (SCADH AND deficiency))
- 5 #1 OR #3 OR #4
- 6 (epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence)
- 7 #5 AND #6

#### **Cochrane Library (Wiley)**

- #1 (epidemiology or morbidity or mortality or (survival analysis) or (disease susceptibility) or (disease progression) or (natural history) or epidemiolog\* or (genetic heterogeneity) or incidence or prevalence)
- #2 MeSH descriptor: [Acyl-CoA Dehydrogenases] explode all trees and with qualifier(s): [Deficiency - DF]
- #3 (acyl-coa and dehydrogenase and deficiency and “short chain”): ti, ab, kw (Word variations have been searched)
- #4 acyl-coa and dehydrogenase and deficiency and short: ti, ab, kw (Word variations have been searched)
- #5 SCAD and deficiency: ti, ab, kw (Word variations have been searched)
- #6 SCADH and deficiency: ti, ab, kw (Word variations have been searched)

#7 #2 OR #3 OR #4 or #5 or #6

#8 #1 and #7

### **Biblioteca Cochrane Plus**

#1. (ACYL-COA AND DEHYDROGENASE AND DEFICIENCY):TA

#2. (ACYL-COA AND DEHYDROGENASE AND DEFICIENCY AND SHORT):TA

#3. (SCAD AND DEFICIENCY):TA

#4. (SCADH AND DEFICIENCY):TA

#5. #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6. (epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence):TA

7. #5 AND #6

### **Inahta**

#1. “Short chain Acyl CoA dehydrogenase deficiency”

### Bases de Datos Generales

#### **Medline (PubMed)**

#1. (“Short chain Acyl CoA dehydrogenase deficiency” [Supplementary Concept]) OR (“Acyl-CoA Dehydrogenase/deficiency”[Mesh] AND short [TIAB])

#2. acyl-coa [TIAB] AND (dehydrogenase[TIAB] OR deshydrogenases[TIAB]) AND deficiency[TIAB] AND “short chain”[TIAB]

#3. (SCAD [TIAB] AND deficiency [TIAB]) OR (SCADH [TIAB] AND deficiency [TIAB])

#4. #1 OR #2 OR #3

#5. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression)

OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence

#6. #4 AND #5

### **Embase (OVID)**

- 1 (acyl-coa and (dehydrogenase OR deshydrogenases) and deficiency and “short chain”).ti, ab.
- 2 (SCAD and deficiency). ti, ab.
- 3 (SCADH and deficiency). ti, ab.
- 4 1 or 2 or 3
- 5 (epidemiology or morbidity or mortality or survival analysis or disease susceptibility or disease progression or natural history or epidemiolog\* or genetic heterogeneity or incidence or prevalence). ti, ab.
- 6 4 and 5

### **Web of Science (WoK)**

- #1. TOPIC: (acyl-coa and dehydrogenase and deficiency and “short chain”) OR TITLE: (acyl-coa and dehydrogenase and deficiency and “short chain”) OR TOPIC: (SCAD and deficiency) OR TITLE: (SCAD and deficiency) OR TOPIC: (SCADH and deficiency) OR TITLE: (SCADH and deficiency)
- #2. Topic=(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence) OR Title=(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic eterogeneity) OR incidence OR prevalence)
- #3. #1 AND #2

### **Scopus (Elsevier)**

- #1. (TITLE-ABS-KEY ((acyl-coa AND dehydrogenase AND deficiency AND “short chain”))



- #2. Topic=(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence) OR Title=(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic eterogeneity) OR incidence OR prevalence)
- #3. (TITLE-ABS-KEY (infant\* OR child\* OR adolescent\* OR preschool OR new born))

## 4 Búsquedas específicas: deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga

Bases de datos especializadas en Revisiones Sistemáticas

### **HTA, DARE, NHS EED (CRD databases)**

- 1. (Acyl CoA OR Acyl Coenzyme A OR Acyl-Coenzyme A OR Acyl-CoA) AND (Dehydrogenase OR dehydrogenases) AND (very Long Chain OR very Long-chain OR very-long-chain)
- 2. (epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence)
- 3. #1 AND #2

### **Cochrane Library (Wiley)**

- #1 MeSH descriptor: [Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain] explode all trees and with qualifier(s): [Deficiency - DF]
- #2 Acyl CoA or Acyl Coenzyme A or Acyl-Coenzyme A or Acyl-CoA: ti, ab, kw (Word variations have been searched)
- #3 Dehydrogenase or dehydrogenases: ti, ab, kw (Word variations have been searched)
- #4 very Long Chain or very Long-chain or very-long-chain: ti, ab, kw (Word variations have been searched)

- #5** #2 and #3 and #4
- #6** #1 or #5
- #7** epidemiology or morbidity or mortality or (survival analysis) or (disease susceptibility) or (disease progression) or (natural history) or epidemiolog\* or (genetic heterogeneity) or incidence or prevalence: ti, ab, kw (Word variations have been searched)
- #8** #6 and #7

### **Biblioteca Cochrane Plus**

- #1** Acyl CoA or Acyl Coenzyme A or Acyl-Coenzyme A or Acyl-CoA: TA
- #2** Dehydrogenase or dehydrogenases: TA
- #3** very Long Chain or very Long-chain or very-long-chain: TA
- #4** #1 AND #2 AND #3
- #5** epidemiology or morbidity or mortality or (survival analysis) or (disease susceptibility) or (disease progression) or (natural history) or epidemiolog\* or (genetic heterogeneity) or incidence or prevalence: ti, ab, kw (Word variations have been searched)
- #6** #4 and #5

### **Inahta**

- #1.** Acyl CoA

### Bases de Datos Generales

#### **Medline (PubMed)**

- #1.** “Acyl CoA” [TIAB] OR “Acyl Coenzyme A” [TIAB] OR “Acyl-Coenzyme A” [TIAB] OR “Acyl-CoA” [TIAB]
- #2.** Dehydrogenase [TIAB] OR dehydrogenases [TIAB]
- #3.** “very Long Chain”[TIAB] OR “very Long-chain”[TIAB] OR “very-long-chain”[TIAB]
- #4.** #1 AND #2 AND #3

- #5. “Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain”[Mesh]
- #6. VLCAD [Title/Abstract] OR VLCADD [Title/Abstract]
- #7. #4 OR #5 OR #6
- #9. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence
- #10. #4 AND #5

### **Embase (OVID)**

- #1. \*long chain acyl coenzyme A dehydrogenase/
- #2. (Acyl CoA or Acyl Coenzyme A or Acyl-Coenzyme A or Acyl-CoA).ti, ab.
- #3. (Dehydrogenase or dehydrogenases).ti, ab.
- #4. (very Long Chain or very Long-chain or very-long-chain).ti, ab.
- #5. 2 and 3 and 4
- #6. (VLCAD or VLCADD).ti, ab.
- #7. 5 or 6
- #8. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence {Incluyendo términos relacionados}
- #9. 1 or 7
- #10. 8 and 9

### **Web of Science (WoK)**

- #1. TOPIC: (“Acyl CoA” or “Acyl Coenzyme A” or “Acyl-Coenzyme A” or “Acyl-CoA”) AND TOPIC: (Dehydrogenase

or dehydrogenases) AND TOPIC: (“very Long Chain” or “very Long-chain” or “very-long-chain”)

**#2.** TITLE: (“Acyl CoA” or “Acyl Coenzyme A” or “Acyl-Coenzyme A” or “Acyl-CoA”) AND TITLE: (Dehydrogenase or dehydrogenases) AND TITLE: (“very Long Chain” or “very Long-chain” or “very-long-chain”)

**#3.** #1 OR #2

**#4.** Topic=(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence) OR Title=(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic eterogeneity) OR incidence OR prevalence)

**#5.** #3 AND #4

### **Scopus (Elsevier)**

**#1.** (TITLE-ABS-KEY ((acyl coa OR acyl coenzyme a OR acyl-coenzyme a OR acyl-coa) AND (dehydrogenase OR dehydrogenases) AND (very long chain OR very long-chain OR very-long-chain)))

**#2.** (TITLE-ABS-KEY ((epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence)))

**#3.** (TITLE-ABS-KEY (infant\* OR child\* OR adolescent\* OR preschool OR new born))

**#4.** #1 AND #2 AND #3

## Anexo 2. Niveles de evidencia de los estudios

Nivel de evidencia	
1 <sup>++</sup>	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 <sup>+</sup>	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 <sup>-</sup>	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2 <sup>++</sup>	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2 <sup>+</sup>	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 <sup>-</sup>	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Fuente: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (5)*

## Anexo 3. Tablas de evidencia

ESTUDIO	RESULTADOS																																																																				
<p><b>Cita:</b> Chien et al. (2013) (30).</p> <p><b>Lugar:</b> Taiwan (National Taiwan University Hospital Newborn Screening Center, NTUH)</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 48-72 horas de vida.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 8 defectos de la oxidación de los ácidos grasos (incluye CUD, SCADD y VLCADD)</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>790 569 RN cribados</b></p> <p><b>Desde 1 Ene de 2003 a 31 Dic 2013.</b> (Incluye datos de pacientes confirmados por MS/MS y diagnosticados clínicamente)</p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Si la muestra inicial excede el punto de corte diagnóstico se envía a confirmación. Si es <math>\geq</math> al valor de corte pero no supera el valor diagnóstico se solicita una segunda muestra. Si esta 2ª muestra es anormal se envía a confirmación.</p> <p>Para las enfermedades de interés, CUD, SCADD y VLCADD, solo se estableció un punto de corte y en ningún caso hubo umbral diagnóstico.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Análisis enzimático y/o mutacional.</p>	<p><b>Resultados:</b> Se detectaron 48 pacientes con defectos de la oxidación de los ácidos grasos; mediante cribado: 39 RN y 5 FN (incidencia 1:20 271) y mediante clínica: 4RN. Resultados del test disponibles: 24-48 horas tras recibir la muestra. Los puntos de corte no se modificaron durante el periodo de estudio, excepto para el diagnóstico de la CUD. Tras recibir la confirmación de un caso, el paciente se somete de inmediato a tratamiento, a excepción de la SCADD porque generalmente es una enfermedad leve.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Taiwán</td> <td rowspan="3">2003-2012</td> <td rowspan="3">48-72h</td> <td>CUD</td> <td>C0:<math>\geq 6,44</math></td> <td>22</td> <td rowspan="3">790 569</td> <td>1:35 935</td> <td>2,8</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>C4:<math>\geq 0,79</math></td> <td>8</td> <td>1:98 821</td> <td>1,01</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14:<math>\geq 0,52</math>; C14:1:<math>\geq 0,52</math></td> <td>2</td> <td>1:395 285</td> <td>0,25</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>% FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>-</td> <td>22</td> <td>1</td> <td>12</td> <td>0,0015</td> <td>95,7</td> <td>99,99</td> <td>64,7</td> <td>99,99</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>-</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>-</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>% sintomáticos al diagnóstico MS/MS:</b> 0,01 (1 VLCADD, 1 CACT)</p> <p><b>% asintomáticos al diagnóstico MS/MS:</b> 99,9 (100% CUD, 100% SCADD, 50% VLCADD)</p> <p><b>CUD:</b> se identificaron 12RN con deficiencia transitoria de carnitina que eran reflejo de la deficiencia de su madre (12 casos maternos). La mayoría de las madres fueron asintomáticas al diagnóstico excepto dos: una falleció de forma repentina y la otra presentaba cardiomegalia no diagnosticada.</p> <p>1FN: detectado tras el diagnóstico de su hermana menor. En su primer test el nivel de carnitina libre era bajo, pero éstos no se determinaban en los primeros años (estudio piloto).</p> <p><b>SCADD:</b> ninguno de los casos confirmados se sometió a tratamiento porque generalmente presentaban complicaciones leves. Esta enfermedad se ha clasificado como una condición leve que no necesita tratamiento.</p> <p><b>VLCADD:</b> 1 paciente cribado desarrolló tras el parto hipoglucemia y cardiomegalia a los 10 días. Los 2 pacientes detectados experimentaron alteraciones metabólicas medias durante el seguimiento: en uno se produjo rhabdomiólisis a los 2,5 años de edad provocada por una infección de norovirus, y en el otro se produjo un episodio de elevación de CK a los 3 meses de edad debido a una infección del tracto respiratorio superior. Ninguno de estos eventos se repitió. Ambos RN se trataron con restricción de la ingesta de grasas y, durante el seguimiento (edad media 6,6 años) no precisaron cuidados intensivos o prolongación de la estancia hospitalaria.</p> <p>Mediante el diagnóstico clínico se detectó un caso de VLCAD que fallece al año de vida por falta de actividad e ictericia. Posteriormente se identificó mediante MS/MS una deficiencia de VLCAD en su hermana menor.</p>	Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Taiwán	2003-2012	48-72h	CUD	C0: $\geq 6,44$	22	790 569	1:35 935	2,8	SCADD	C4: $\geq 0,79$	8	1:98 821	1,01	VLCADD	C14: $\geq 0,52$ ; C14:1: $\geq 0,52$	2	1:395 285	0,25	ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	-	22	1	12	0,0015	95,7	99,99	64,7	99,99	SCADD	-	8	0	-	-	100	-	-	-	VLCADD	-	2	0	-	-	100	-	-	-
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																													
Taiwán	2003-2012	48-72h	CUD	C0: $\geq 6,44$	22	790 569	1:35 935	2,8																																																													
			SCADD	C4: $\geq 0,79$	8		1:98 821	1,01																																																													
			VLCADD	C14: $\geq 0,52$ ; C14:1: $\geq 0,52$	2		1:395 285	0,25																																																													
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																												
CUD	-	22	1	12	0,0015	95,7	99,99	64,7	99,99																																																												
SCADD	-	8	0	-	-	100	-	-	-																																																												
VLCADD	-	2	0	-	-	100	-	-	-																																																												

ESTUDIO	RESULTADOS																																																																																																																																																																							
<p><b>Cita:</b> Programa gallego de cribado de metabolopatías. (31, 55).</p> <p><b>Lugar:</b> Galicia (España).</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS (API 2000).</p> <p><b>Toma de muestra:</b> Hasta Dic 2002: 5<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> día Dic 2002-2013: 3<sup>a</sup> día/48h tras 1<sup>a</sup> ingesta</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> &gt;30 (incluye CUD, SCADD y VLCADD)</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>291 996 RN cribados</b> (Ver tabla) <b>Desde Jul 2000 hasta 2013</b></p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Al laboratorio llega 1 muestra de sangre y orina impregnada en papel, por cada niño. Si 1<sup>a</sup> muestra: resultado de acilcarnitinas en la muestra sangre impregnada en papel: ALTERADO, se reanaliza la 1<sup>a</sup> muestra de sangre por duplicado y se analiza por MS/MS las acilcarnitinas, aminoácidos y ácidos orgánicos en la muestra de orina impregnada en papel. Con la información de ambos análisis el resultado puede ser: • NORMAL: Se informa a la familia. • NO CONCLUYENTE: Solicitud de nueva muestra de sangre y orina. A esta 2<sup>a</sup> muestra se le hace directamente sangre y orina para tener los dos resultados y concluir • ALTAMENTE SOSPECHOSO DE PATOLOGÍA: Se remite a la Unidad de diagnóstico y tratamiento.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Estudio enzimático y/o molecular.</p>	<p><b>Resultados:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="14">Número de nacimientos en Galicia. Número de neonatos participantes. Taxa de participación. N° de neonatos analizados por TMS. Período 2000-2013.</th> </tr> <tr> <th></th> <th>2000</th> <th>2001</th> <th>2002</th> <th>2003</th> <th>2004</th> <th>2005</th> <th>2006</th> <th>2007</th> <th>2008</th> <th>2009</th> <th>2010</th> <th>2011</th> <th>2013</th> <th>TOTAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>N° de nacimientos</b></td> <td>19 463</td> <td>19 393</td> <td>19 337</td> <td>20 243</td> <td>20 654</td> <td>21 136</td> <td>21 450</td> <td>21 786</td> <td>23 238</td> <td>22 614</td> <td>22 039</td> <td>21 603</td> <td>19 719</td> <td><b>293 572</b></td> </tr> <tr> <td><b>RN participantes</b></td> <td>19 201</td> <td>19 139</td> <td>19 180</td> <td>20 150</td> <td>20 404</td> <td>20 989</td> <td>21 229</td> <td>21 672</td> <td>23 106</td> <td>22 523</td> <td>22 031</td> <td>21 588</td> <td>19 713</td> <td><b>291 996</b></td> </tr> <tr> <td><b>% Participación</b></td> <td>98,65</td> <td>98,69</td> <td>99,19</td> <td>99,54</td> <td>98,79</td> <td>99,30</td> <td>98,97</td> <td>99,48</td> <td>99,43</td> <td>99,60</td> <td>99,96</td> <td>99,93</td> <td>99,97</td> <td><b>99,40</b></td> </tr> <tr> <td><b>RN analizados por MS/MS</b></td> <td>19 201</td> <td>19 139</td> <td>19 180</td> <td>20 150</td> <td>20 404</td> <td>20 989</td> <td>21 229</td> <td>21 672</td> <td>23 106</td> <td>22 523</td> <td>22 031</td> <td>21 588</td> <td>19 713</td> <td><b>291 996</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Datos para el período 2000-2010:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Población cribada</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>% FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>C0&lt;9,5</td> <td>210 165</td> <td>210 162</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>0,0009</td> <td>100</td> <td>99,99</td> <td>33,4</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>C4&gt;0,94; EMA</td> <td>210 165</td> <td>210 159</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>0,0009</td> <td>100</td> <td>99,99</td> <td>66,6</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14<math>\geq</math>0,65 C14:1<math>\geq</math>0,38 C14:2<math>\geq</math>0,11</td> <td>210 165</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>0,0009</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Datos para el período 2000-2013:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">España (Galicia)</td> <td rowspan="3">2000-2013</td> <td rowspan="3">Hasta Dic 2002: 5<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> día Dic 2002-2013: 3<sup>a</sup> día/48h tras 1<sup>a</sup> ingesta</td> <td>CUD</td> <td>C0&lt;9,5</td> <td>1</td> <td>291 996</td> <td>1:291 996</td> <td>0,34</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>C4&gt;0,94; EMA</td> <td>7</td> <td>291 996</td> <td>1:41 714</td> <td>2,4</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14<math>\geq</math>0,65 C14:1<math>\geq</math>0,38 C14:2<math>\geq</math>0,11</td> <td>0</td> <td>291 996</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Todos los casos fueron asintomáticos en el momento del diagnóstico y permanecieron asintomáticos tras la confirmación mediante análisis genético. No se produjo ningún fallecimiento en ninguna de las tres enfermedades.</p>	Número de nacimientos en Galicia. Número de neonatos participantes. Taxa de participación. N° de neonatos analizados por TMS. Período 2000-2013.															2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2013	TOTAL	<b>N° de nacimientos</b>	19 463	19 393	19 337	20 243	20 654	21 136	21 450	21 786	23 238	22 614	22 039	21 603	19 719	<b>293 572</b>	<b>RN participantes</b>	19 201	19 139	19 180	20 150	20 404	20 989	21 229	21 672	23 106	22 523	22 031	21 588	19 713	<b>291 996</b>	<b>% Participación</b>	98,65	98,69	99,19	99,54	98,79	99,30	98,97	99,48	99,43	99,60	99,96	99,93	99,97	<b>99,40</b>	<b>RN analizados por MS/MS</b>	19 201	19 139	19 180	20 150	20 404	20 989	21 229	21 672	23 106	22 523	22 031	21 588	19 713	<b>291 996</b>	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Población cribada	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	C0<9,5	210 165	210 162	1	0	2	0,0009	100	99,99	33,4	100	SCADD	C4>0,94; EMA	210 165	210 159	4	0	2	0,0009	100	99,99	66,6	100	VLCADD	C14 $\geq$ 0,65 C14:1 $\geq$ 0,38 C14:2 $\geq$ 0,11	210 165	-	0	0	2	0,0009	-	-	-	-	Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	España (Galicia)	2000-2013	Hasta Dic 2002: 5 <sup>a</sup> -8 <sup>a</sup> día Dic 2002-2013: 3 <sup>a</sup> día/48h tras 1 <sup>a</sup> ingesta	CUD	C0<9,5	1	291 996	1:291 996	0,34	SCADD	C4>0,94; EMA	7	291 996	1:41 714	2,4	VLCADD	C14 $\geq$ 0,65 C14:1 $\geq$ 0,38 C14:2 $\geq$ 0,11	0	291 996	-	-
	Número de nacimientos en Galicia. Número de neonatos participantes. Taxa de participación. N° de neonatos analizados por TMS. Período 2000-2013.																																																																																																																																																																							
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2013	TOTAL																																																																																																																																																									
	<b>N° de nacimientos</b>	19 463	19 393	19 337	20 243	20 654	21 136	21 450	21 786	23 238	22 614	22 039	21 603	19 719	<b>293 572</b>																																																																																																																																																									
	<b>RN participantes</b>	19 201	19 139	19 180	20 150	20 404	20 989	21 229	21 672	23 106	22 523	22 031	21 588	19 713	<b>291 996</b>																																																																																																																																																									
	<b>% Participación</b>	98,65	98,69	99,19	99,54	98,79	99,30	98,97	99,48	99,43	99,60	99,96	99,93	99,97	<b>99,40</b>																																																																																																																																																									
	<b>RN analizados por MS/MS</b>	19 201	19 139	19 180	20 150	20 404	20 989	21 229	21 672	23 106	22 523	22 031	21 588	19 713	<b>291 996</b>																																																																																																																																																									
	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Población cribada	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																																																																																																																												
	CUD	C0<9,5	210 165	210 162	1	0	2	0,0009	100	99,99	33,4	100																																																																																																																																																												
	SCADD	C4>0,94; EMA	210 165	210 159	4	0	2	0,0009	100	99,99	66,6	100																																																																																																																																																												
VLCADD	C14 $\geq$ 0,65 C14:1 $\geq$ 0,38 C14:2 $\geq$ 0,11	210 165	-	0	0	2	0,0009	-	-	-	-																																																																																																																																																													
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN																																																																																																																																																																
España (Galicia)	2000-2013	Hasta Dic 2002: 5 <sup>a</sup> -8 <sup>a</sup> día Dic 2002-2013: 3 <sup>a</sup> día/48h tras 1 <sup>a</sup> ingesta	CUD	C0<9,5	1	291 996	1:291 996	0,34																																																																																																																																																																
			SCADD	C4>0,94; EMA	7	291 996	1:41 714	2,4																																																																																																																																																																
			VLCADD	C14 $\geq$ 0,65 C14:1 $\geq$ 0,38 C14:2 $\geq$ 0,11	0	291 996	-	-																																																																																																																																																																

ESTUDIO	RESULTADOS																																						
<p><b>Cita:</b> Yang et al. (2013) (32).</p> <p><b>Lugar:</b> China (Zhejiang)</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS. (Waters Quattro API)</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 3-6 días.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> CUD</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>460 000 RN cribados Desde 2009 hasta 2011.</b> Desde 2008 hasta 2011 se cribaron de forma selectiva 17 124 pacientes sintomáticos.</p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Si la muestra inicial muestra un valor menor al punto de corte se repite el análisis. Si la 2ª muestra también en positiva se envía a confirmación.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orina: ácidos orgánicos y cetonas.</li> <li>• Sangre: gases, amonio, lactato, función hepática y renal.</li> <li>• Electrocardiografía.</li> <li>• Análisis molecular.</li> </ul>	<p><b>Resultados:</b> 78 RN fueron enviados a confirmación diagnóstica y se detectaron 12 casos de CUD: - Mediante cribado: 9 RN (prevalencia: 1:51 111) - Mediante clínica: 3 niños (prevalencia: 1:5 708) - 5 casos maternos de CUD</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>China (Zhejiang)</td> <td>2009-2011</td> <td>3º-6º día</td> <td>CUD</td> <td><math>\text{CO} &lt; 17-90</math></td> <td>9</td> <td>460 000</td> <td>1:51 111</td> <td>1,95</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>% FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>-</td> <td>9</td> <td>-</td> <td>69</td> <td>0,015</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>11,54</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>% asintomáticos al diagnóstico MS/MS: 100</b></p> <p>Todos los casos detectados mediante <u>cribado</u> fueron asintomáticos al diagnóstico. Tras la confirmación se sometieron a tratamiento con suplementos de L-carnitina presentando un desarrollo y crecimiento normal.</p> <p>Entre los casos diagnosticados mediante <u>clínica</u> dos presentaron convulsiones y epilepsia al 1,7 y 1,2 meses de edad. Ambos cursaron con hipoglucemia, anemia e hiperlactacidemia al diagnóstico. Tras la suplementación con L-carnitina todos los síntomas desaparecieron. El tercer caso desarrolló los síntomas a partir de los 4 años de edad presentando debilidad muscular e intolerancia al ejercicio. A los 6 años desarrollo cardiomiopatía e incapacidad de los músculos esqueléticos. La sintomatología mejoró rápidamente tras la administración intravenosa de carnitina y posteriormente se prescribió carnitina oral. Al cabo de 1 mes su función cardíaca volvió a la normalidad pero presentó un retraso en el crecimiento.</p> <p>74 <u>madres</u> presentaron niveles bajos de CO entre las que se confirmó el diagnóstico en 5 de ellas. La mayoría de los casos maternos eran asintomáticos excepto uno que cursó con fatiga al diagnóstico y que mejoró con la suplementación con L-carnitina. En todos los casos se recomendó la administración de suplementos de L-carnitina y restricción dietética incrementándose el nivel plasmático de CO en todas ellas.</p>	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	China (Zhejiang)	2009-2011	3º-6º día	CUD	$\text{CO} < 17-90$	9	460 000	1:51 111	1,95	ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	-	9	-	69	0,015	-	-	11,54	-
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																															
China (Zhejiang)	2009-2011	3º-6º día	CUD	$\text{CO} < 17-90$	9	460 000	1:51 111	1,95																															
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																														
CUD	-	9	-	69	0,015	-	-	11,54	-																														



ESTUDIO	RESULTADOS																																						
<p><b>Cita:</b> Gallant et al. (2012) (64).</p> <p><b>Lugar:</b> California (EE.UU) 3 centros: CHOC Children's, University of California de Los Angeles y University of California de San Diego.</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> No específica.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> SCADD</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>2 632 058 recién nacidos</b> <b>Desde Sep de 2005 hasta Abr de 2010.</b></p> <p><b>Proceso de análisis:</b> No específica. Definición de caso: incremento de C4 o incremento de C4 y de otro marcador adicional por encima del punto de corte seguido de la confirmación del incremento de C4 y/o EMA (ácido etilmalónico) con/sin incremento de MS (ácido metilsuccínico).</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentración de C4 en plasma o sangre seca impregnada en papel.</li> <li>• Concentración de EMA y MS en orina.</li> <li>• Análisis molecular.</li> </ul>	<p><b>Resultados:</b> Se identificaron 76 casos de SCADD. De los 412 RN con elevación del nivel de C4 o elevación del nivel de C4 y de otro marcador adicional, el 77% fueron FP. También se identificaron 3FN. Prevalencia al nacer: 1:34 632</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EE.UU. (California)</td> <td>2005-2010</td> <td>-</td> <td>SCADD</td> <td>C4&gt;1,8 EMA&gt;20,2 MS&gt;7</td> <td>76</td> <td>2 632 058</td> <td>1:34 632</td> <td>2,9</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>% FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCADD</td> <td>2 631 643</td> <td>76</td> <td>3</td> <td>336</td> <td>0,012</td> <td>96</td> <td>99,98</td> <td>18,4</td> <td>99,9</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>% sintomáticos al diagnóstico MS/MS: 9,7% (3/31)</b> <b>% asintomáticos al diagnóstico MS/MS: 90,3% (28/31)</b></p> <p>Resultados clínicos disponibles de 31 pacientes (42%) con un seguimiento de 0,5 a 60 meses. Se produjeron dos casos de hipoglucemia en el período neonatal: el primer paciente sufrió de manera concomitante aspiración del meconio y el segundo presentó apnea, problemas de alimentación e hipotonía. Ambos pacientes presentaron un desarrollo normal y no desarrollaron ningún otro episodio de descompensación metabólica. Ningún paciente desarrolló epilepsia o trastornos de la conducta y en tres pacientes se observó retraso del habla. Uno de ellos nació de forma prematura pero a la edad de 5 años este retraso del habla se resolvió con terapia. Los otros dos casos se diagnosticaron a los 19 meses y 4,5 años. Los autores concluyen que el valor inicial de C4 no es un buen predictor de la gravedad de la enfermedad y que los marcadores adicionales de confirmación (EMA y MS) se correlacionan mejor con el fenotipo. Además indican que los casos de SCADD diagnosticados mediante MS/MS se consideran benignos.</p>	Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	EE.UU. (California)	2005-2010	-	SCADD	C4>1,8 EMA>20,2 MS>7	76	2 632 058	1:34 632	2,9	ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	SCADD	2 631 643	76	3	336	0,012	96	99,98	18,4	99,9
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																															
EE.UU. (California)	2005-2010	-	SCADD	C4>1,8 EMA>20,2 MS>7	76	2 632 058	1:34 632	2,9																															
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																														
SCADD	2 631 643	76	3	336	0,012	96	99,98	18,4	99,9																														

ESTUDIO	RESULTADOS																																																								
<p><b>Cita:</b> Lund et al. (2012) (57).</p> <p><b>Lugar:</b> Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia.</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 Feb 2002- 30 Jun 2003; SciEx API2000.</li> <li>1 Jul 2003 - 1 Feb 2009; PerkinElmer NeoGram Amino acids and acylcarnitines tandem mass spectrometry kit (MS-8970EY).</li> <li>2 Feb 2009- 31 Mar 2011; PerkinElmer NeoBase non-derivatized MS/MS kit™ (3040-0010) que incluye el análisis de SCA. Waters Micromass Quattro micro™ tandem mass spectrometers. Software SpecimentGate™, PerkinElmer.</li> </ul> <p><b>Toma de muestra:</b> 4º-9º día (mediana 5 días) en periodo piloto (2002-2009). 2º-3º día (mediana 2,5 días) en periodo de cribado rutinario (2009-2011).</p> <p>En los RN prematuros se repitió el test en la semana 32 de gestación o cuando se iniciaba la alimentación oral.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 22 en total: incluye SCADD y VLCADD.</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>504 049 RN cribados</b> <b>Desde 1 Feb de 2002 a 31 Mar 2011.</b> (periodo piloto + cribado rutinario)</p> <p>También se recogen datos de 82 930 RN nacidos en ese mismo periodo y no cribados. &lt;1% RN declinaron screening</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ácidos orgánicos en orina (GC/MS)</li> <li>Acilcarnitinas en plasma (HPLC-FL o UPLC-UV)</li> <li>Análisis genético</li> </ul>	<p><b>Proceso análisis:</b> Las muestras positivas en el test inicial son reanalizadas y si éste segundo resultado también está alterado, se deriva a confirmación.</p> <p><b>Resultados:</b> Se detectaron 114 casos de alguna metabolopatía, 190 FP y 12 FN. De los VP, 102 fueron de RN y 12 de madres (CTP I, HLCSD y 3-MCCD). Entre los 102 RN VP no hubo ningún fallecimiento durante el seguimiento (media: 45 meses) y el 94% no presentó secuelas significativas en la última revisión. Frecuencia global para todas las metabolopatías: MS/MS: 1:4 942 (1:4 421 incluyendo los casos maternos); No cribados: 1:3 190; Corte histórica: 1: 8 330. VPP global: 37% y tasa de falsos positivos del 0,038%. La tasa de FP varió a lo largo del estudio del 0,06% al inicio al 0,03% al durante el último año. Especificidad global: 99,99% y sensibilidad global: 92%.</p> <p>Resultados del test disponibles: Antes de Feb 2009 (piloto): en 2-7 días; Después de Feb 2009: 2-3 días</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia</td> <td>2002-2006</td> <td>Antes de Feb 2009: 4º-9º día (mediana=5)</td> <td>SCADD</td> <td>Primario: C4&gt;1,5 Secundario: C4/C3&gt;2,5 o C4/C2&gt;0,14</td> <td>0</td> <td>190 287</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2002-2011</td> <td>Después: 2º-3º día (mediana 2,5 días)</td> <td>VLCADD</td> <td>Primario: C14:1&gt;0,5 Secundario: C14:1/C0&gt;0,02 o C14:1/C2&gt;0,035</td> <td>3</td> <td>504 049</td> <td>1:168 016</td> <td>0,6</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>% FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCADD</td> <td>190 284</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>0,011</td> <td>0</td> <td>99,99</td> <td>0</td> <td>99,99</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>504 037</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>9</td> <td>0,018</td> <td>100</td> <td>99,99</td> <td>25</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>% asintomáticos al diagnóstico:</b> SCADD: no indica ; VLCADD: 66%</p> <p><b>% sin secuelas significativas en última revisión:</b> SCADD: no indica ; VLCADD: 100%</p> <p><b>SCADD:</b> el cribado de este ECM se paralizó en enero de 2006 y se eliminó del programa rutinario por ser en la mayoría de los pacientes una enfermedad benigna.</p> <p>En la corte de RN no cribados y nacidos durante el mismo periodo que el estudio piloto se detectaron clínicamente 3 casos. En uno de ellos la sintomatología fue provocada por la presencia simultánea del síndrome Möbius. Los otros dos eran hermanos, uno de ellos dismórfico y con retraso mental y el otro, diagnosticado posteriormente, fue clínicamente normal a pesar de presentar la misma mutación que su hermano.</p> <p><b>VLCADD:</b> este ECM se incluyó de forma rutinaria en el programa de cribado como enfermedad primaria.</p> <p>VP: 3. Un caso se diagnosticó en la etapa precedente a la expansión del cribado neonatal. Presentó hipoglucemia y posibles convulsiones el día que se obtuvieron los resultados del test (9 días de vida). Fue tratado con éxito evolucionando favorablemente y mostrando un desarrollo psicomotor y del crecimiento normal al igual que los otros dos casos.</p> <p>FP: 9. Detectados a partir de 2009 cuando la edad de toma de muestra pasó del 4º-9º día al 2º-3º y se redujeron los umbrales de corte de los marcadores debido al cambio de espectrómetro de masas (se pasó de un método derivatizado a otro sin derivatización). Siete de ellos eran heterocigotos para mutaciones conocidas en el gen ACADVL.</p> <p>En la cohorte de 82 930 RN no cribada y diagnosticada clínicamente no se detectó ningún caso de VLCADD.</p>	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia	2002-2006	Antes de Feb 2009: 4º-9º día (mediana=5)	SCADD	Primario: C4>1,5 Secundario: C4/C3>2,5 o C4/C2>0,14	0	190 287	-	-	2002-2011	Después: 2º-3º día (mediana 2,5 días)	VLCADD	Primario: C14:1>0,5 Secundario: C14:1/C0>0,02 o C14:1/C2>0,035	3	504 049	1:168 016	0,6	ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	SCADD	190 284	0	1	2	0,011	0	99,99	0	99,99	VLCADD	504 037	3	0	9	0,018	100	99,99	25	100
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																	
Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia	2002-2006	Antes de Feb 2009: 4º-9º día (mediana=5)	SCADD	Primario: C4>1,5 Secundario: C4/C3>2,5 o C4/C2>0,14	0	190 287	-	-																																																	
	2002-2011	Después: 2º-3º día (mediana 2,5 días)	VLCADD	Primario: C14:1>0,5 Secundario: C14:1/C0>0,02 o C14:1/C2>0,035	3	504 049	1:168 016	0,6																																																	
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																
SCADD	190 284	0	1	2	0,011	0	99,99	0	99,99																																																
VLCADD	504 037	3	0	9	0,018	100	99,99	25	100																																																

ESTUDIO	RESULTADOS																																																						
<p><b>Cita:</b> Wilson et al. (2012) (33).</p> <p><b>Lugar:</b> Nueva Zelanda (New Zealand Paediatric Surveillance Unit, NZPSU)</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 48 horas</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 29 en total: incluye CUD y VLCADD</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>185 000 RN cribados</b> <b>Desde 1 Dic de 2006 a 31 Dic 2009.</b> También se recogen datos de 175 000 RN nacidos entre Ene 2004 - Dic 2006 diagnosticados clínicamente.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> No indica.</p>	<p><b>Resultados:</b> 2004-2006: 15 ECM diagnosticados clínicamente (1 VLCADD). Incidencia global: 1:11 666 2006-2009: 42 ECM (1 VLCADD, 1 caso materno de CUD). Incidencia global: 1: 4 302</p> <p>De los 42 casos identificados en el periodo 2006-2009, 30 fueron detectados mediante MS/MS. Los restantes pacientes se diagnosticaron mediante el cribado familiar (2) o clínicamente (7) por ser ECM no detectables mediante MS/MS o por presentarse en niños nacidos antes de 2006. Tres RN presentaron síntomas el primer día de vida y fueron diagnosticados antes de obtener la muestra para el cribado (CACT, homocistinuria, L-2(OH)-glutaric).</p> <p>Entre la corte cribada se produjeron 6 fallecimientos: 4 casos presentaron clínica al diagnóstico (2 OTC, 2 NKH), 1 caso de MCAD que presentó clínica al diagnóstico y que nació antes del 2006 y 1 caso de MADD.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Nueva Zelanda</td> <td rowspan="2">2006-2009</td> <td rowspan="2">48h</td> <td>CUD</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>185 000</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>185 000</td> <td>1:185 000</td> <td>0,54</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>% FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>184 999</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>0,0005</td> <td>-</td> <td>99,99</td> <td>-</td> <td>99,99</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>CUD:</b> el cribado de un RN mostró bajos niveles de CO que realmente eran reflejo de la deficiencia primaria de su madre. Tras la administración de suplementos de carnitina durante un corto periodo de tiempo el RN se recuperó por completo aunque la madre precisó tratamiento a más largo plazo. En su última revisión (octubre 2010) la madre no mostró ninguna secuela significativa.</p> <p><b>VLCADD:</b> un caso diagnosticado clínicamente en el periodo anterior al MS/MS que se presentó en la edad adulta. Cursó con episodios recurrentes de rhabdomiolisis durante periodos de ejercicio físico intenso y una escasa ingesta calórica.</p> <p>Mediante MS/MS se diagnosticó un caso en la infancia que nunca llegó a desarrollar síntomas posiblemente debido a que tras el diagnóstico mantuvo una ingesta calórica adecuada, especialmente en situaciones de estrés fisiológico.</p>	Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Nueva Zelanda	2006-2009	48h	CUD	-	0	185 000	-	-	VLCADD	-	1	185 000	1:185 000	0,54	ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	184 999	0	-	1	0,0005	-	99,99	-	99,99	VLCADD	-	1	0	-	-	100	-	-	-
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																															
Nueva Zelanda	2006-2009	48h	CUD	-	0	185 000	-	-																																															
			VLCADD	-	1	185 000	1:185 000	0,54																																															
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																														
CUD	184 999	0	-	1	0,0005	-	99,99	-	99,99																																														
VLCADD	-	1	0	-	-	100	-	-	-																																														

ESTUDIO	RESULTADOS																																																		
<p><b>Cita:</b> Lindner et al. (2011) (34, 35)</p> <p><b>Lugar:</b> Alemania (3 estados) (Centro NBS de la Universidad de Heidelberg).</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS (API 365).</p> <p><b>Toma de muestra:</b> &lt;2002: 3<sup>o</sup>-5<sup>o</sup> día &gt;2002: 36-72 h</p> <p>En los prematuros (&lt;32 semanas) se repitió el test en una segunda muestra a los 14 días de vida.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 36 en total: incluye CUD, SCADD y VLCADD.</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>1 804 195 RN</b> <b>Desde Ene 1999 hasta Jun 2009.</b></p> <p><b>Proceso cribado:</b> 5 etapas secuenciales: toma de muestra de sangre, resultado del 1<sup>er</sup> cribado, inicio del test de confirmación, confirmación del resultado, inicio del tratamiento.</p> <p><b>Clasificación muestras:</b> VP sólo si el 1<sup>er</sup> y 2<sup>o</sup> test son +. Si existe discrepancia (1<sup>a</sup> muestra &gt;30% del punto de corte y 2<sup>a</sup> muestra normal) entre ellas se toma una 3<sup>a</sup> muestra y se usa la media de ambos.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CUD:</b> reabsorción tubular de carnitina, estudios de transporte en fibroblastos.</li> <li>• <b>-SCADD:</b> perfil de acilcarnitinas en plasma, EMA en orina y actividad enzimática.</li> <li>• <b>VLCADD:</b> perfil de acilcarnitinas en plasma y/o actividad enzimática en linfocitos o fibroblastos y/o genotipado.</li> </ul> <p>AC*: total acilcarnitinas</p>	<p><b>Resultados:</b> Se recomendó el diagnóstico de confirmación en 377 casos y se confirmaron 373 casos de algún ECM. Hubo 4 sospechas de ECM que no pudieron ser confirmadas debido a muerte prematura (1 TH1, 1 MCAD) o por pérdida de seguimiento (1 MMA, 1 CUD). No se obtuvo ningún resultado FN. En total se produjeron 10 pérdidas de seguimiento (2 SCADD). Las muestras se clasificaron en tres grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo 1: (NBS) 355 RN con alta sospecha de ECM resultado del cribado habitual (incluye los casos de CUD, SCADD y VLCADD). 257 se enviaron a confirmación diagnóstica.</li> <li>• Grupo 2: (sintomáticos) 11 pacientes diagnosticados mediante clínica antes de realizar la toma de muestra o antes de obtener los resultados del cribado. Todos los casos se enviaron a confirmación diagnóstica.</li> <li>• Grupo 3: (alto riesgo) 11 pacientes en los que se realizaron estudios metabólicos específicos inmediatamente tras el parto (10) o en el periodo prenatal (1) por tener antecedentes familiares. Todos los casos se enviaron a confirmación diagnóstica.</li> </ul> <p>El 75% de todo el proceso de cribado (etapas 1 a 5) se completó en los primeros 13 días de vida, iniciando el tratamiento en este periodo.</p>																																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección µmol/L</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Alemania (3 estados)</td> <td rowspan="3">1999-2009</td> <td rowspan="3">Antes de 2002: 3<sup>o</sup>-5<sup>o</sup> día Después 2002: 36-72h</td> <td>CUD</td> <td>C0&lt;10 AC*&lt;5</td> <td>3</td> <td rowspan="3">1 084 195</td> <td>1:361 398</td> <td>0,28</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>C4&gt;2</td> <td>9</td> <td>1:120 466</td> <td>0,83</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14:1&gt;0,43 ó C14&gt;0,76</td> <td>6</td> <td>1:180 699</td> <td>0,55</td> </tr> </tbody> </table>												Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Alemania (3 estados)	1999-2009	Antes de 2002: 3 <sup>o</sup> -5 <sup>o</sup> día Después 2002: 36-72h	CUD	C0<10 AC*<5	3	1 084 195	1:361 398	0,28	SCADD	C4>2	9	1:120 466	0,83	VLCADD	C14:1>0,43 ó C14>0,76	6	1:180 699	0,55												
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																											
Alemania (3 estados)	1999-2009	Antes de 2002: 3 <sup>o</sup> -5 <sup>o</sup> día Después 2002: 36-72h	CUD	C0<10 AC*<5	3	1 084 195	1:361 398	0,28																																											
			SCADD	C4>2	9		1:120 466	0,83																																											
			VLCADD	C14:1>0,43 ó C14>0,76	6		1:180 699	0,55																																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población cribada</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td rowspan="3">1 084 195</td> <td>-</td> <td>3</td> <td rowspan="3">0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>-</td> <td>9</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>-</td> <td>6</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>												ECM	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	CUD	1 084 195	-	3	0	-	-	100	-	-	-	SCADD	-	9	-	-	100	-	-	-	VLCADD	-	6	-	-	100	-	-	-
ECM	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																									
CUD	1 084 195	-	3	0	-	-	100	-	-	-																																									
SCADD		-	9		-	-	100	-	-	-																																									
VLCADD		-	6		-	-	100	-	-	-																																									
<p><b>% asintomáticos al diagnóstico:</b> CUD: 100% ; SCADD: 100%; VLCADD: 100%</p> <p><b>% sometidos a tratamiento:</b> CUD: 100% ; SCADD: el 34% no precisó tratamiento y el 66% se desconoce; VLCADD: 100% (239 pacientes precisaron tratamiento, entre ellos: 3 CUD y 6 VLCADD)</p>																																																			
<p><b>CUD:</b> enfermedad con riesgo de descompensación metabólica Una sospecha de caso que no pudo ser confirmada por pérdida de seguimiento. Se detectaron 3 casos asintomáticos al diagnóstico que se sometieron a tratamiento y ninguno presentó secuelas en su última revisión.</p> <p><b>SCADD:</b> enfermedad sin riesgo de descompensación metabólica. De todas las enfermedades cribadas, la SCADD fue la tercera más frecuente en no necesitar tratamiento (3/82).</p> <p><b>VLCADD:</b> enfermedad con riesgo de descompensación metabólica. (Incluida de forma obligatoria en el panel de cribado desde abril de 2005). Un paciente sufrió una crisis metabólica pero no se indica la edad de inicio. Se detectaron 6 casos asintomáticos al diagnóstico que se sometieron a tratamiento antes de obtener la confirmación diagnóstica y ninguno presentó secuelas en su última revisión.</p>																																																			

ESTUDIO	RESULTADOS																																			
<p><b>Cita:</b> Sahai et al. (2011) (36)</p> <p><b>Lugar:</b> Andhra Pradesh (India) (4 centros) Las muestras fueron enviadas para su análisis al New England Newborn Screening Center (NENSP)</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 1º-3º día (60%) El 40% se tomaron cuando el RN se presentaba en el hospital para la visita rutinaria. El 2% de las muestras proceden de RN &lt;1,5kg al nacer o de la UCI.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 47 en total: incluye CUD, SCADD y VLCADD.</p> <p><b>Cohorte:</b> 4 946 RN (El 98,5% de las muestras fueron técnicamente satisfactorias para su análisis (4 870)) Desde 2006 hasta 2008.</p> <p><b>Proceso análisis:</b> Utilizan los puntos de corte de New England (37). Las muestras que superan los puntos de corte fueron clasificadas en: intermedias, baja probabilidad y alta probabilidad.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Medida de acilcarnitinas en la 2ª muestra. En la mayoría de los casos no se realizó el análisis molecular.</p>	<p><b>Proceso análisis:</b> Utilizan los puntos de corte de New England (37). Las muestras que superan los puntos de corte fueron clasificadas en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intermedias: repetir toma de muestra y test de confirmación solo si esta 2ª muestra también está alterada.</li> <li>• Baja probabilidad: intervención adicional que depende del metabolito afectado. En el caso de marcadores que incrementan con el tiempo pero que se asocian a patologías que se pueden presentar críticamente en los primeros días de vida se recomienda evaluación clínica inmediata y algún test adicional. El diagnóstico de confirmación se recomienda solo si la repetición de la muestra da resultado alterado. En el caso de marcadores que disminuyen con el tiempo se recomienda repetir el test y confirmación.</li> <li>• Alta probabilidad: se envían a confirmación diagnóstica.</li> </ul> <p><b>Resultados:</b> Se detectaron 47 RN con ECM (30% indeterminados y el 60% de baja probabilidad)</p>																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Andhra Pradesh (India)</td> <td rowspan="3">2006-2008</td> <td rowspan="3">24-72h o visita rutinaria</td> <td>CUD</td> <td>C0↓</td> <td>1</td> <td rowspan="3">4 870</td> <td>1:4 870</td> <td>20,5</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>C4&gt;1,9</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14:1&gt;0,9 y/o C14:2</td> <td>1</td> <td>1:4 870</td> <td>20,5</td> </tr> </tbody> </table>									Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Andhra Pradesh (India)	2006-2008	24-72h o visita rutinaria	CUD	C0↓	1	4 870	1:4 870	20,5	SCADD	C4>1,9	0	-	-	VLCADD	C14:1>0,9 y/o C14:2	1	1:4 870	20,5
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																												
Andhra Pradesh (India)	2006-2008	24-72h o visita rutinaria	CUD	C0↓	1	4 870	1:4 870	20,5																												
			SCADD	C4>1,9	0		-	-																												
			VLCADD	C14:1>0,9 y/o C14:2	1		1:4 870	20,5																												
<p><b>CUD:</b> se detectó un caso asintomático al diagnóstico. El cribado detectó un nivel bajo de C0 y un perfil de otros marcadores consistentes con CUD. En la repetición del test el nivel de C0 persistía bajo por lo que se inició la administración oral de carnitina. A los 6 meses se suspendió el tratamiento y el nivel de C0 volvió a descender por lo que se reanudó el mismo, restableciendo el nivel de C0. En su última evaluación no presentó ninguna secuela presentando un desarrollo normal.</p> <p><b>VLCADD:</b> se detectó un caso que mostró en la prueba inicial de cribado elevación transitoria del nivel de C14:1 que se resolvió al repetir el test. Este paciente se consideró sospechoso hasta obtener el resultado del análisis molecular. No presentó clínica.</p>																																				

ESTUDIO	RESULTADOS																																				
<p><b>Cita:</b> Kasper et al. (2010) (38).</p> <p><b>Lugar:</b> Austria (Medical University of Vienna).</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• API 2000 y Quattro Micro</li> <li>• Desde 2009: TQD System</li> </ul> <p><b>Toma de muestra:</b> 36-72 horas de vida. Si edad gestacional &lt;32 semanas, se toma una 2ª muestra después de los 14 días de vida.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> &gt;25 ECM: incluye CUD, SCADD y VLCADD.</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>622 489 RN cribados</b> (Tasa de participación 100,38±0,17%)</p> <p><b>Desde Abr 2002 hasta Dic 2009.</b></p> <p><b>Clasificación de muestras:</b> Si una muestra supera el punto de corte se reanaliza la misma muestra. Si esta 2ª también es positiva, dependiendo del riesgo de desarrollar una descompensación metabólica aguda, se inicia de inmediato el proceso de rellamada o se contacta con el centro local para tomar una 2ª muestra y se inician los test de confirmación.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Ácidos orgánicos en orina, actividad enzimática en fibroblastos y/o linfocitos y análisis genético.</p>	<p><b>Resultados:</b> Prevalencia global para todas las metabolopatías: 1:2 855, que incluyen: 125 RN con aminoacidemias (1:4 980) y VPP: 39,90%; 46 con acidurias orgánicas (1:13 532) y VPP: 8,70% y 47 con defectos de la oxidación de ácidos orgánicos (1:13 244) y VPP: 14,01%.</p> <p>Se detectaron 218 casos de alguna metabolopatía. Hubo 1 728 sospechas para las que se analizó una segunda muestra (rellamada), confirmando 218 diagnósticos.</p> <p>Se produjeron 4 FN (2 MMA y 2 LCHAD). VPP global: 12,62% y especificidad global: 99,76%.</p> <p>Tiempo total de análisis fue de 2 minutos por muestra.</p>																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Austria</td> <td rowspan="3">2002-2009</td> <td rowspan="3">36-72h</td> <td>CUD</td> <td><math>\text{C0}\downarrow</math> y <math>\text{AC}\downarrow</math></td> <td>2</td> <td rowspan="3">622 489</td> <td>1:311 245</td> <td>0,32</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>Primario: <math>\text{C4}\uparrow</math>, <math>\text{C4/C2}\uparrow</math>, <math>\text{C4/C3}\uparrow</math></td> <td>4</td> <td>1:155 622</td> <td>0,64</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>Primario: <math>\text{C14:1}\uparrow</math> Secundario: <math>\text{C14}\uparrow</math>, <math>\text{C16}\uparrow</math> <math>\text{C14:1/C6}\uparrow</math>, <math>\text{C14:1/C8}\uparrow</math></td> <td>7</td> <td>1:88 927</td> <td>1,13</td> </tr> </tbody> </table>										Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Austria	2002-2009	36-72h	CUD	$\text{C0}\downarrow$ y $\text{AC}\downarrow$	2	622 489	1:311 245	0,32	SCADD	Primario: $\text{C4}\uparrow$ , $\text{C4/C2}\uparrow$ , $\text{C4/C3}\uparrow$	4	1:155 622	0,64	VLCADD	Primario: $\text{C14:1}\uparrow$ Secundario: $\text{C14}\uparrow$ , $\text{C16}\uparrow$ $\text{C14:1/C6}\uparrow$ , $\text{C14:1/C8}\uparrow$	7	1:88 927	1,13
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																													
Austria	2002-2009	36-72h	CUD	$\text{C0}\downarrow$ y $\text{AC}\downarrow$	2	622 489	1:311 245	0,32																													
			SCADD	Primario: $\text{C4}\uparrow$ , $\text{C4/C2}\uparrow$ , $\text{C4/C3}\uparrow$	4		1:155 622	0,64																													
			VLCADD	Primario: $\text{C14:1}\uparrow$ Secundario: $\text{C14}\uparrow$ , $\text{C16}\uparrow$ $\text{C14:1/C6}\uparrow$ , $\text{C14:1/C8}\uparrow$	7		1:88 927	1,13																													
<p><b>% asintomáticos al diagnóstico:</b> no específica</p> <p><b>% sin secuelas significativas en última revisión:</b> no específica</p> <p><b>CUD:</b> en el periodo neonatal el nivel de C0 está muy influido por el nivel materno llegando a producir un elevado número de FN. Además la deficiencia de carnitina es frecuente en los RN prematuros. Por ello, en este programa de cribado establecen un protocolo específico para los RN prematuros en el que se toma una segunda muestra a los 15 días de vida y una tercera al alta.</p>																																					

ESTUDIO	RESULTADOS																																	
<p><b>Cita:</b> Loukas et al. (2010) (39)</p> <p><b>Lugar:</b> Grecia (Institute of Child Health)</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS. • PE Sciex API 3000 (FIA-ESI-MS/MS)</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 72 horas Algunas muestras, principalmente procedentes de Unidades de Cuidado Intensivos, se tomaron antes, por ejemplo, previas al inicio de nutrición parenteral o tto antibiótico. En este caso se tomó una 2ª muestra antes del alta. Si edad gestacional &lt;32 semanas, se toma una 2ª muestra después de los 10 días de vida.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> &gt;40 ECM: incluye CUD, SACDD y VLCADD.</p> <p><b>Cohorte:</b> 45 000 RN cribados Desde Jul 2007 hasta Dic 2009.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Cromatografía de gas acoplada a tándem masas (GC/MS) para el análisis de ácidos orgánicos en orina y acilglicinas.</p>	<p><b>Proceso cribado:</b> Si el resultado del 1º análisis está próximo o excede ligeramente el punto de corte, se repite el análisis sobre la misma muestra. Si la media del valor obtenido de ambas medidas es inferior al umbral de corte, la muestra se considera normal. Si excede el punto de corte, la muestra se considera positiva y se toma una segunda muestra para repetir el análisis y realizar el test de confirmación. Esta segunda muestra se obtiene antes de cumplir la 1ª semana de vida (normalmente al 5º día).</p> <p><b>Resultados:</b> Se detectaron 10 casos de alguna metabolopatía (Incidencia global 1:4 500) y 545 FP. La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD) fue el único defecto de la oxidación de los ácidos grasos detectado (n=2). Tiempo total de análisis fue de 2,2 minutos por muestra.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> 30 meses</p> <table border="1" data-bbox="620 622 1699 845"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Grecia</td> <td rowspan="3">2007-2009</td> <td rowspan="3">72h</td> <td>CUD</td> <td>C0&lt;6,25</td> <td rowspan="3">0</td> <td rowspan="3">45 000</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>C4&gt;1,69; C4/C2&gt;0,18</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14:1&gt;0,64; C14&gt;0,81; C16:1&gt;0,34; C14:1/C16&gt;0,25</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>% asintomáticos al diagnóstico:</b> no específica <b>% sin secuelas significativas en última revisión:</b> no específica</p>								Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Grecia	2007-2009	72h	CUD	C0<6,25	0	45 000	-	-	SCADD	C4>1,69; C4/C2>0,18	-	-	VLCADD	C14:1>0,64; C14>0,81; C16:1>0,34; C14:1/C16>0,25	-	-
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																										
Grecia	2007-2009	72h	CUD	C0<6,25	0	45 000	-	-																										
			SCADD	C4>1,69; C4/C2>0,18			-	-																										
			VLCADD	C14:1>0,64; C14>0,81; C16:1>0,34; C14:1/C16>0,25			-	-																										

ESTUDIO	RESULTADOS																																																																				
<p><b>Cita:</b> Niu et al. (2010) (17, 40)</p> <p><b>Lugar:</b> Taiwan (National Taiwan University Hospital (NTUH), Taipei Institute of Pathology (TIIP), Chinese Foundation of Health (CFH))</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS Micromass Quattro micro API Mass spectrometer (2000 or 3000) o PerkinElmer MS/MS spectrometer (1445)</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 24h tras 1ª ingesta o 48h de vida (pero no después de 72h). En los prematuros (&lt;32 semanas) se toma una segunda muestra al mes de vida.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> &gt;25 ECM en total: incluye CUD, SCADD y VLCADD (fase investigación).</p> <p><b>Cohorte:</b> 1 495 132 RN (PKU y HCU) 1 321 123 (MSUD, MMA, MCAD, IVA y GA-1) 592 717 (3-MCC y defectos FAO: CUD, SCADD y VLCADD) Desde Mar 2000 hasta Jun 2009</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Para los defectos de la oxidación de los ácidos grasos: análisis de acilcarnitinas antes y después de 3 días de administración de 100 mg/kg/día de carnitina, y de ácidos orgánicos en orina. Para los defectos del transporte de carnitina se determina el nivel sérico de carnitina libre en el RN y en la madre. Análisis de mutaciones (si están disponibles).</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> Se modificaron a lo largo del periodo de estudio a medida que analizaban mayor número de muestras y disponían de mayor número de datos clínicos para reducir el número de resultados FP y FN. En el estudio participaron tres centros diagnósticos con puntos de corte diferentes. <b>CUD:</b> C0 <i>Borderline</i> &lt; 8/10/6,44; Positivo &lt; 2/5/10,95 <b>SCADD:</b> C4 <i>Borderline</i> &gt; 0,8; Positivo &gt; 1,6/1,5 <b>VLCADD:</b> C14:1 <i>Borderline</i> &gt; 0,8; Positivo &gt; 1,6/1,5</p> <p><b>Proceso cribado:</b> Si el resultado del 1º screening es ≥ al punto de corte + (o ≤ punto de corte + para C0) se envía de inmediato al centro de confirmación. Si el resultado del 1º screening es ≥ al punto de corte <i>borderline</i> pero &lt; el punto de corte + (≤ <i>borderline</i> pero &gt; + para C0) se repite la toma de muestra. Si el resultado del 2º está fuera del rango normal se envía a confirmación diagnóstica.</p> <p><b>Resultados:</b> Se detectaron en total 170 RN, 4 casos maternos y 17 sospechas. Incidencia global: 1:6 219. VPP: 14,6%. Aminoacidemias: 107 RN y 7 sospechas. Incidencia: 1:11 236. Acidurias orgánicas: 51 RN, 4 madres y 2 sospechas. Incidencia: 1:18 699. Defectos de la oxidación de ácidos grasos: 12 RN y 6 sospechas. Incidencia: 1:54 407.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección µmol/L</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Taiwán</td> <td rowspan="3">2000-2009</td> <td rowspan="3">24h tras 1ª ingesta/48h de vida</td> <td>CUD</td> <td>C0 <i>Borderline</i> &lt;8/10/6,44 C0 Positivo &lt;2/5/10,95</td> <td>5</td> <td rowspan="3">592 717</td> <td>1:118 543</td> <td>0,84</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>C4 <i>Borderline</i> &gt;0,8 C4 Positivo &gt;1,6/1,5</td> <td>5</td> <td>1:118 543</td> <td>0,84</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14:1 <i>Borderline</i> &gt;0,8 C14:1 Positivo &gt;1,6/1,5</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>592 601</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>111</td> <td>0,02</td> <td>100</td> <td>99,98</td> <td>4,3</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>592 601</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>111</td> <td>0,02</td> <td>100</td> <td>99,98</td> <td>4,3</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>660</td> <td>0,12</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>% asintomáticos al diagnóstico:</b> 80% CUD, 100% SCADD.</p> <p><b>CUD:</b> 7 sospechas de las que se confirmaron 5 mediante análisis genético. De los 5 VP uno desarrolló una descompensación metabólica antes de la realización de la prueba (3 días) presentando un importante retraso del desarrollo. Los otros 4 fueron asintomáticos y presentaron un desarrollo normal.</p> <p><b>SCADD:</b> 5 confirmados mediante análisis genético. A pesar de considerar esta enfermedad benigna todos los pacientes iniciaron tratamiento dietético y/o suplementación con carnitina. Todos fueron asintomáticos y presentaron un desarrollo normal (3 meses - 6 años).</p> <p><b>VLCADD:</b> 1 sospecha que se perdió del seguimiento en la que no se pudo realizar el análisis genético. Asintomático y no precisó tratamiento.</p>	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Taiwán	2000-2009	24h tras 1ª ingesta/48h de vida	CUD	C0 <i>Borderline</i> <8/10/6,44 C0 Positivo <2/5/10,95	5	592 717	1:118 543	0,84	SCADD	C4 <i>Borderline</i> >0,8 C4 Positivo >1,6/1,5	5	1:118 543	0,84	VLCADD	C14:1 <i>Borderline</i> >0,8 C14:1 Positivo >1,6/1,5	0	-	-	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	592 601	5	0	111	0,02	100	99,98	4,3	100	SCADD	592 601	5	0	111	0,02	100	99,98	4,3	100	VLCADD	-	0	-	660	0,12	-	-	-	-
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																													
Taiwán	2000-2009	24h tras 1ª ingesta/48h de vida	CUD	C0 <i>Borderline</i> <8/10/6,44 C0 Positivo <2/5/10,95	5	592 717	1:118 543	0,84																																																													
			SCADD	C4 <i>Borderline</i> >0,8 C4 Positivo >1,6/1,5	5		1:118 543	0,84																																																													
			VLCADD	C14:1 <i>Borderline</i> >0,8 C14:1 Positivo >1,6/1,5	0		-	-																																																													
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																												
CUD	592 601	5	0	111	0,02	100	99,98	4,3	100																																																												
SCADD	592 601	5	0	111	0,02	100	99,98	4,3	100																																																												
VLCADD	-	0	-	660	0,12	-	-	-	-																																																												



ESTUDIO	RESULTADOS																															
<p><b>Cita:</b> Spiekerkoetter et al. (2010) (113)</p> <p><b>Lugar:</b> Alemania (Hamburgo)</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 2<sup>o</sup>-3<sup>o</sup> día de vida.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> SCADD</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>90 338 recién nacidos</b> <b>Desde 2010 hasta Abr de 2012.</b></p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Si hay elevación de la concentración de C14:1 o elevación simultánea de 2 o más derivados de C14 (C14, C14:1, C14:2) (C14:1 y C14:2)(C14:1/C2; C14:1/C12:1; C14:1/C16) se realiza un 2<sup>o</sup> test: actividad enzimática en linfocitos (entre el 5<sup>o</sup> y el 7<sup>o</sup> día de vida). Si la actividad enzimática &lt;50% se realiza test molecular</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis enzimático en linfocitos.</li> <li>• Análisis molecular (si actividad enzimática &lt;50%).</li> </ul>	<p><b>Puntos de corte:</b> C14:0&gt;0,55 C14:1&gt;0,35 C14:2&gt;0,1</p> <p>También calcula diferentes relaciones de marcadores como: C14:1/C0; C14:1/C2; C14:1/C14; C14:1/C16</p> <p><b>Resultados:</b> Se identificaron 40 RN son un perfil compatible con VLCADD en la que se confirmó la deficiencia en 2RN. FN desconocido.</p>																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th colspan="3">Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alemania (Hamburgo)</td> <td>2010-2012</td> <td>2<sup>o</sup>-3<sup>o</sup> día</td> <td>VLCADD</td> <td>C14:1&gt;0,35 o ↑ dos o más derivados C14</td> <td>2</td> <td>90 338</td> <td>1:45 169</td> <td colspan="3">2,2</td> </tr> </tbody> </table>											Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN			Alemania (Hamburgo)	2010-2012	2 <sup>o</sup> -3 <sup>o</sup> día	VLCADD	C14:1>0,35 o ↑ dos o más derivados C14	2	90 338	1:45 169	2,2		
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																								
Alemania (Hamburgo)	2010-2012	2 <sup>o</sup> -3 <sup>o</sup> día	VLCADD	C14:1>0,35 o ↑ dos o más derivados C14	2	90 338	1:45 169	2,2																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>% FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VLCADD</td> <td>-</td> <td>2</td> <td>-</td> <td>17</td> <td>0,017</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>11</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>											ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	VLCADD	-	2	-	17	0,017	-	-	11	-		
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																							
VLCADD	-	2	-	17	0,017	-	-	11	-																							
<p><b>% asintomáticos al diagnóstico:</b> no específica</p> <p><b>% sin secuelas significativas en última revisión:</b> no específica</p> <p>Los autores calcularon los cocientes basados en C14 más utilizados por los laboratorios de cribado (C14:1/C0; C14:1/C2; C14+C14:1+C14:2/C6+C8; C14:1/C14; C14:1/C16), pero la combinación del valor absoluto de acilcarnitinas y los diferentes cocientes no permitió la correcta identificación de los RN afectados.</p> <p>Los autores concluyen que para el diagnóstico de la VLCADD no es adecuado analizar exclusivamente el perfil de acilcarnitinas porque ni los derivados de C14 específicos de la VLCADD ni los diferentes cocientes permiten la correcta discriminación entre los pacientes afectados de VLCADD y los sanos. Consideran que el análisis enzimático en linfocitos es mejor método, rápido y de confianza, que se debería realizar en todos los RN identificados en el 1<sup>o</sup> test, sin tener en cuenta el resultado del perfil de acilcarnitinas obtenido en un 2<sup>o</sup> test.</p>																																

ESTUDIO	RESULTADOS																																																			
<p><b>Cita:</b> Vilarinho et al. (2010) (41)</p> <p><b>Lugar:</b> Portugal (Laboratorio Nacional)</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS (API 2000).</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 3<sup>o</sup>-6<sup>o</sup> día de vida</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 24 ECM potencialmente tratables e incluye: CUD y VLCADD.</p> <p><b>Cohorte:</b> 316 243 RN (cobertura 99,8%)</p> <p><b>Desde 2005 hasta 2008</b></p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Los puntos de corte se establecieron inicialmente en base a la revisión de la literatura y a los resultados del estudio piloto.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CUD:</b> análisis molecular o absorción de carnitina en fibroblastos.</li> <li>• <b>VLCADD:</b> análisis molecular o actividad enzimática en fibroblastos/linfocitos.</li> </ul>	<p><b>Resultados:</b> 132 RN fueron identificados con 24 ECM diferentes, dos de ellos fallecieron (HMG-CoA liasa y CTLN-I). Frecuencia global 1:2 396 RN. Un total de 379 test (0,12%) fueron FP, la especificidad global fue del 99,9% y el VPP del 26%. Hasta la fecha no detectaron ningún FN. La sensibilidad diagnóstica para diferentes grupos de ECM fue del 100% y también se detectaron 8 casos de trastornos en las madres (3 GA-I, 1 CUD, 4 3-MCC) a través del cribado neonatal.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> 48 meses</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Portugal</td> <td rowspan="2">2005-2008</td> <td rowspan="2">3<sup>o</sup>-6<sup>o</sup> día</td> <td>CUD</td> <td>C0&lt;7</td> <td>3</td> <td rowspan="2">316 243</td> <td rowspan="2">1:105 414</td> <td rowspan="2">0,95</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14:1&gt;0,46 y C14:2&gt;0,17</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>% FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>-</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>-</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>% asintomáticos al diagnóstico:</b> no específica</p> <p><b>% sin secuelas significativas en última revisión:</b> no específica</p>	Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Portugal	2005-2008	3 <sup>o</sup> -6 <sup>o</sup> día	CUD	C0<7	3	316 243	1:105 414	0,95	VLCADD	C14:1>0,46 y C14:2>0,17	3	ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	-	3	0	-	-	100	-	-	-	VLCADD	-	3	0	-	-	100	-	-	-
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																												
Portugal	2005-2008	3 <sup>o</sup> -6 <sup>o</sup> día	CUD	C0<7	3	316 243	1:105 414	0,95																																												
			VLCADD	C14:1>0,46 y C14:2>0,17	3																																															
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																											
CUD	-	3	0	-	-	100	-	-	-																																											
VLCADD	-	3	0	-	-	100	-	-	-																																											

ESTUDIO	RESULTADOS																																																																				
<p><b>Cita:</b> Wicklen et al. (2009) (42, 43, 56).</p> <p><b>Lugar:</b> Australia</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS (7 centros) (Quattro II).</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 48-72h de vida.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 29 ECM, incluye: CUD, SCADD y VLCADD (El programa excluye el cribado de la SCADD por considerarla una enfermedad benigna en la que es poco probable obtener un beneficio tras su cribado).</p> <p><b>Cohorte:</b> Abr 1994- Mar 1998: 1 017 800 no cribados <b>Abr 1998- Mar 2002:</b> 533 400 no cribados <b>461 500 cribados.</b></p> <p><b>Clasificación de muestras:</b> No específica</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Análisis enzimático y molecular (en la mayoría de los casos) aunque no lo detalla para cada patología concreta.</p>	<p><b>Resultados:</b> En la corte cribada (461 500) se detectaron 70 casos (15,2/100 000RN) y en la corte no cribada diagnosticada mediante clínica (1 551 200) se detectaron 116 casos (7,5/100 000RN). La tasa de diagnóstico del cribado duplica a la del diagnóstico clínico, obteniendo el mayor incremento en las enfermedades relacionadas con los trastornos de aminoácidos y de la oxidación de los ácidos grasos. La tasa global de FP fue del 0,18% y se detectaron 7 FN (1 VLCADD) obtenidos en los dos primeros años del estudio piloto por lo que modificaron ciertos puntos de corte.</p> <p>21 niños no cribados y diagnosticados a partir de los 5 días de vida fallecieron o presentaron importantes secuelas intelectuales y físicas comparado con los dos casos de la corte cribada (1,35/100 000 vs 0,43/100 000). Hubo 5 pérdidas del seguimiento, todos asintomáticos en su última revisión (1-2 años de vida).</p> <p>Resultados generalmente disponibles en 24 horas. Tiempo de análisis fue de 2 minutos por muestra.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Australia</td> <td rowspan="3">1998-2002</td> <td rowspan="3">48-72h</td> <td>CUD</td> <td>C0&lt;5</td> <td>3</td> <td rowspan="3">461 500</td> <td>1:153 833</td> <td>0,65</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>C4&gt;1,6</td> <td>4</td> <td>1:115 375</td> <td>0,87</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14&gt;1,5 C14:1&gt;1,5</td> <td>3</td> <td>1:153 833</td> <td>0,65</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>PN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>-</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>-</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>-</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>75</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>% asintomáticos al diagnóstico:</b> no específica</p> <p><b>% sin secuelas significativas en última revisión:</b> no específica</p> <p><b>CUD:</b> 3 casos detectados por MS/MS vs 2 por clínica. Ningún fallecido.</p> <p><b>SCADD:</b> 4 casos detectados por MS/MS vs 0 por clínica. Ningún fallecido.</p> <p><b>VLCADD:</b> 4 casos detectados por MS/MS vs 1 por clínica. 1FN que presentó hipoglucemia a los 15 meses de edad y no mostró alteración de los puntos de corte en el 1º y 2º test, por lo que modificaron los puntos de corte para C14:1 y C14: 1,5 <math>\mu\text{mol/l}</math> en la prueba inicial y 0,9 <math>\mu\text{mol/l}</math> en la repetición del test a los 14 días.</p> <p><b>Descripción de los casos:</b> Se comparan los resultados clínicos a los 6 años de edad de dos cohortes de pacientes con ECM nacidos entre 1994 y 2002 que han sido diagnosticados mediante cribado por MS/MS o clínicamente. Observan que la tasa de diagnóstico para los defectos de la oxidación de los ácidos grasos es superior con el cribado, posiblemente debido a varios factores: al diagnóstico de pacientes cribados que nunca llegan a desarrollar la enfermedad, pero que están en riesgo de sufrir descompensaciones metabólicas dependiendo de factores externos; al diagnóstico de formas leves de enfermedad causadas por mutaciones medias y de bajo riesgo; y al fracaso de establecer entre los pacientes no cribados con enfermedad grave un diagnóstico metabólico por muerte repentina. En cuanto a los resultados clínicos se observa claramente que los pacientes cribados presentan mejores resultados clínicos, con menor mortalidad y menor incapacidad.</p>	Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Australia	1998-2002	48-72h	CUD	C0<5	3	461 500	1:153 833	0,65	SCADD	C4>1,6	4	1:115 375	0,87	VLCADD	C14>1,5 C14:1>1,5	3	1:153 833	0,65	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	PN	CUD	-	3	0	-	-	100	-	-	-	SCADD	-	4	0	-	-	100	-	-	-	VLCADD	-	3	1	-	-	75	-	-	-
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																													
Australia	1998-2002	48-72h	CUD	C0<5	3	461 500	1:153 833	0,65																																																													
			SCADD	C4>1,6	4		1:115 375	0,87																																																													
			VLCADD	C14>1,5 C14:1>1,5	3		1:153 833	0,65																																																													
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	PN																																																												
CUD	-	3	0	-	-	100	-	-	-																																																												
SCADD	-	4	0	-	-	100	-	-	-																																																												
VLCADD	-	3	1	-	-	75	-	-	-																																																												

ESTUDIO	RESULTADOS																															
<p><b>Cita:</b> Gu et al. (2008) (85, 86)</p> <p><b>Lugar:</b> Shanghai.</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS (API 2000).</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 3º día de vida.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> SCADD (no detalla en número total de enfermedades cribadas)</p> <p><b>Cohorte:</b> 116 000 RN.</p> <p><b>Desde 2003 hasta Abr de 2007 (estudio piloto)</b></p> <p><b>Proceso de análisis:</b> No específica.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> El diagnóstico de las enfermedades cribadas se realizó de acuerdo a los perfiles obtenidos en el MS/M, con pruebas de confirmación adecuadas y cromatografía de gases/ espectrometría de masas (GC/MS) para el análisis de ácidos orgánicos. Algunas de las enfermedades se confirmaron mediante análisis genético y resultado terapéutico. No concreta específicamente para SCADD.</p>	<p><b>Resultados:</b> Se identificaron 20 RN. Prevalencia global: 1:5 800. 11 pacientes presentaron aminoacidemias (prevalencia 1:10 545), 7 RN acidurias orgánicas (prevalencia 1:16 571) y 2 RN defectos de la oxidación de los ácidos grasos (1:58 000).</p>																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th colspan="3">Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Shanghai</td> <td>2003-2007</td> <td>3º día</td> <td>SCADD</td> <td>C3&gt;4 C4&gt;0,6 C6&gt;0,2</td> <td>2</td> <td>116 000</td> <td>1:58 000</td> <td colspan="3">1,73</td> </tr> </tbody> </table>											Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN			Shanghai	2003-2007	3º día	SCADD	C3>4 C4>0,6 C6>0,2	2	116 000	1:58 000	1,73		
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																								
Shanghai	2003-2007	3º día	SCADD	C3>4 C4>0,6 C6>0,2	2	116 000	1:58 000	1,73																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>% FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCADD</td> <td>-</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>											ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	SCADD	-	2	0	-	-	100	-	-	-		
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																							
SCADD	-	2	0	-	-	100	-	-	-																							
<p><b>% asintomáticos al diagnóstico:</b> no específica</p> <p><b>% sin secuelas significativas en última revisión:</b> no específica</p>																																

ESTUDIO		RESULTADOS																																															
<p><b>Cita:</b> La Marca et al. (2008) (44)</p> <p><b>Lugar:</b> Italia MS/MS. - API 4000 Sciex - API 2000 Sciex</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 48-72 horas de vida. RN prematuros (&lt;1,8 kg al nacimiento): se toman 2 muestras adicionales a los 15 y 30 días. RN con nutrición parenteral: se toma una 2ª muestra a las 48 h de su finalización. RN transfundidos: 2ª muestra a los 7 días de la transfusión.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> &gt;40 ECM entre ellas: CUD, SCADD y VLCADD</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>160 000 RN</b> <b>Desde Ene 2002 hasta Oct 2008</b></p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Enfermedades con riesgo de descompensación metabólica durante el período neonatal: si resultado positivo, rellamada y análisis de confirmación. Enfermedades sin riesgo de descompensación metabólica: si resultado positivo, se solicita una segunda muestra; si esta es positiva, se solicita análisis de confirmación.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Perfiles de aminoácidos en plasma, acilcarnitinas en plasma y ácidos orgánicos en orina. No concretados de forma específica para CUD, SCADD y VLCADD.</p>		<p><b>Resultados:</b> Se detectaron 80 pacientes afectados de alguna metabolopatía y 4 casos maternos. 3 FN (1 TH-I, 1 MMA CblC, 1 CT-II).</p> <p><b>Período de seguimiento:</b> 6 años</p> <p>La modificación de los puntos de corte, la introducción de ratios específicas, el desarrollo de un cribado en dos pasos (<i>second-tier</i>) especialmente para C3, la inclusión de la SCA como marcador de la TH1 y el establecimiento de protocolos específicos para RN prematuros o RN sometidos a nutrición parenteral, permitió una disminución progresiva de la tasa de rellamada del 1,47% al 0,32% para el conjunto de enfermedades cribadas.</p>																																															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Italia (Toscana)</td> <td rowspan="3">2002-2008</td> <td rowspan="3">48-72h</td> <td>CUD</td> <td>Primario: C0&lt;8 Secundario: JAC</td> <td>0</td> <td rowspan="3">160 000</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>C4&gt;0,92</td> <td>3</td> <td>1:53 333</td> <td>1,9</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>Primario: C14:1&gt;0,44 Secundario: C14:n/1&gt;0,57 C16 n/1&gt;5,6 C18:1 n/1&gt;2,43 Cocientes: C14:1/C4&gt;1,42 C14:1/C5&gt;3,69 C14:1/C8&gt;3,51</td> <td>1</td> <td>1:160 000</td> <td>0,6</td> </tr> </tbody> </table>								Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Italia (Toscana)	2002-2008	48-72h	CUD	Primario: C0<8 Secundario: JAC	0	160 000	-	-	SCADD	C4>0,92	3	1:53 333	1,9	VLCADD	Primario: C14:1>0,44 Secundario: C14:n/1>0,57 C16 n/1>5,6 C18:1 n/1>2,43 Cocientes: C14:1/C4>1,42 C14:1/C5>3,69 C14:1/C8>3,51	1	1:160 000	0,6												
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																									
Italia (Toscana)	2002-2008	48-72h	CUD	Primario: C0<8 Secundario: JAC	0	160 000	-	-																																									
			SCADD	C4>0,92	3		1:53 333	1,9																																									
			VLCADD	Primario: C14:1>0,44 Secundario: C14:n/1>0,57 C16 n/1>5,6 C18:1 n/1>2,43 Cocientes: C14:1/C4>1,42 C14:1/C5>3,69 C14:1/C8>3,51	1		1:160 000	0,6																																									
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>-</td> <td>0</td> <td></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>-</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>-</td> <td>1</td> <td></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>								ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	-	0		-	-	-	-	-	-	SCADD	-	3	0	-	-	100	-	-	-	VLCADD	-	1		-	-	100	-	-	-
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																								
CUD	-	0		-	-	-	-	-	-																																								
SCADD	-	3	0	-	-	100	-	-	-																																								
VLCADD	-	1		-	-	100	-	-	-																																								
		<p><b>% asintomáticos al diagnóstico:</b> no específica</p> <p><b>% sin secuelas significativas en última revisión:</b> no específica</p> <p><b>CUD:</b> se detectó un caso materno tras el cribado neonatal.</p> <p><b>SCADD:</b> en el panel de cribado se incluyó la deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa (IBDH) como parte del diagnóstico diferencial de la SCADD. Se detectó un caso de SCADD y 9 de IBDH.</p>																																															

ESTUDIO	RESULTADOS																													
<p><b>Cita:</b> Abdel-Hamid et al. (2007) (118)</p> <p><b>Lugar:</b> Kuwait (Facultad de Farmacia de la Universidad de Kuwait)</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS. (Quattro LC) Toma de muestra: No específica Patologías cribadas: &gt;20 ECM cribados: incluye VLCADD</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>1 158 RN cribados</b> (y 362 niños enfermos) <b>Desde May 2004 hasta Mar 2006.</b></p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Los puntos de corte y los valores de referencia se establecieron sobre la concentración media o ratio <math>\pm</math> SD de determinados marcadores medidos en 500 neonatos Kuwaitíes sanos. Análisis confirmatorios: No específica.</p>	<p><b>Resultados:</b> Se detectaron 32 casos de metabolopatías entre los RN cribados y 27 casos entre los niños sintomáticos. Del total de muestras cribadas (1 520), 21 casos ya habían sido previamente diagnosticadas mediante otra técnica de cribado que fueron confirmadas por MS/MS, mientras que 38 casos (32 RN y 6 niños enfermos) se detectaron por MS/MS. Se produjeron 7 fallecimientos entre los RN diagnosticados por MS/MS: defectos de la oxidación de ácidos grasos (2 CPT-II, 1 MCCAD, 1 LCADD, 1 VLCADD), deficiencia de carboxilasa piruvato (1) y tirosinemia tipo I (1).</p>																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu</math>mol/L</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kuwait</td> <td>2004-2006</td> <td>-</td> <td>VLCADD</td> <td>-</td> <td>5</td> <td>1 158</td> <td>1:232</td> <td>432</td> </tr> </tbody> </table>											Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu$ mol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Kuwait	2004-2006	-	VLCADD	-	5	1 158	1:232	432		
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu$ mol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																						
Kuwait	2004-2006	-	VLCADD	-	5	1 158	1:232	432																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>% FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VLCADD</td> <td>-</td> <td>5</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>											ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	VLCADD	-	5	-	-	-	-	-	-	-
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																					
VLCADD	-	5	-	-	-	-	-	-	-																					
<p><b>% asintomáticos al diagnóstico:</b> no específica  <b>% sin secuelas significativas en última revisión:</b> no específica</p> <p>Con la utilización del MS/MS se detectaron 5 casos de VLCADD no detectados previamente mediante otras técnicas de cribado. De los 5 VP se produjo un fallecimiento pero no se especifican las causas, la edad de presentación o la clínica.  Entre los niños sintomáticos se detectaron 3 casos (prevalencia 1: 121).</p>																														

ESTUDIO	RESULTADOS																																						
<p><b>Cita:</b> Boneh et al (2006) (102)</p> <p><b>Lugar:</b> Australia (Victoria)</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS. (Waters Quattro LC)</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 48-72 horas de vida</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> VLCADD</p> <p><b>Cohorte:</b> 189 000 RN cribados Desde Feb 2002 hasta Abr 2005.</p> <p><b>Proceso de análisis:</b> No específica.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Análisis genético (en todos los RN con sospecha de VLCADD basándose en el resultado de la prueba inicial de cribado (48-72 h).</p>	<p><b>Resultados:</b> Se detectaron 6 RN con VLCADD (Prevalencia 1:31 500). El análisis genético detectó en total 9 mutaciones, 7 conocidas y 2 desconocidas. Las muestras de sangre recogidas entre las 48 y 72 horas de vida se consideraron diagnósticas, mientras que la repetición de la prueba en una segunda muestra obtenida a partir del 5º día (&gt;130 horas) fue normal en 4/6 RN. El análisis urinario fue normal en todos los casos (5/5). En los años previos no se diagnosticó ningún caso de VLCAD mediante clínica.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Australia (Victoria)</td> <td>2002-2005</td> <td>48-72h</td> <td>VLCADD</td> <td><math>\uparrow\text{C14:1}</math>; <math>\uparrow\text{C14}</math>; <math>\uparrow\text{C14:1/C10}</math></td> <td>6</td> <td>189 000</td> <td>1:31 500</td> <td>3,18</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>% FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VLCADD</td> <td>-</td> <td>6</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>% asintomáticos al diagnóstico:</b> 100%</p> <p><b>% sin secuelas significativas en última revisión:</b> 84%.</p> <p>Todos los casos detectados mostraron en la prueba inicial de cribado, un incremento significativo del nivel de C14:1, de C14 y del cociente C14:1/C10. Un RN presentó síntomas al cuarto día de vida cursando con hipoglucemia y colapso cardiovascular sin cardiomiopatía. El resto de los pacientes permanecieron asintomáticos hasta su última revisión (6 meses de edad). También se detectó un caso gracias al cribado familiar (un hermano de un RN de 4,5 años de edad) que nació antes de la introducción del MS/MS.</p> <p>Los autores consideran que para evitar resultados FN es importante el momento de la toma de muestra (antes de los 4 años de edad) y la realización del análisis genético para obtener un correcto diagnóstico.</p>	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Australia (Victoria)	2002-2005	48-72h	VLCADD	$\uparrow\text{C14:1}$ ; $\uparrow\text{C14}$ ; $\uparrow\text{C14:1/C10}$	6	189 000	1:31 500	3,18	ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	VLCADD	-	6	-	0	-	-	-	-	-
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																															
Australia (Victoria)	2002-2005	48-72h	VLCADD	$\uparrow\text{C14:1}$ ; $\uparrow\text{C14}$ ; $\uparrow\text{C14:1/C10}$	6	189 000	1:31 500	3,18																															
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																														
VLCADD	-	6	-	0	-	-	-	-	-																														

ESTUDIO	RESULTADOS																																																					
<p><b>Cita:</b> Feuchtbaum et al. (2006). (87)</p> <p><b>Lugar:</b> Estados Unidos (California) (Genetic Disease Branch of the California Department of Health Services)</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS (2 API 3000, 2 MS 2000)</p> <p><b>Toma de muestra:</b> No especificada.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> Entre otras SCADD y VLCADD. El objetivo del estudio fue introducir una segunda tira para disminuir el número de falsos positivos.</p> <p><b>Cohorte:</b> 353 894 RN cribados (54% de la población) Desde Ene de 2002 hasta Jun de 2003 (estudio piloto)</p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Todos los test + fueron revisados por un especialista que decidía si debía ser enviado a seguimiento o no para su confirmación.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> No descritos.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> Se considera como un proceso en curso, en el que se realizan evaluaciones periódicas en función de los datos obtenidos. No especifica los marcadores utilizados para las enfermedades de interés.</p> <p><b>Resultados:</b> Durante los 5 primeros meses del estudio la tasa de + fue del 0,49%, pero con los cambios realizados en los puntos de corte de ciertos marcadores ésta disminuyó al 0,07%. Durante los 18 meses que duró el estudio, 701 casos (0,02% de los cribados) obtuvieron un resultado +, pero tras la revisión por el especialista solo 461 casos se enviaron a seguimiento (0,13%). Esto significa que por cada 768 RN cribados se envía uno a confirmación. Se confirmaron 51 RN de los 461 enviados a seguimiento. 3 FN: 1 LCHADD, 1 MSUD, 1 VLCADD. 16 fallecimientos por causa desconocida. Prevalencia global: 1:6 500 RN</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EMC</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Estados Unidos (California)</td> <td rowspan="2">2002-2003</td> <td rowspan="2">-</td> <td>SCADD</td> <td>-</td> <td>18</td> <td rowspan="2">353 894</td> <td>1:19 661</td> <td>5,1</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>1:353 894</td> <td>0,3</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>% FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCADD</td> <td>353 804</td> <td>18</td> <td>0</td> <td>72</td> <td>0,02</td> <td>100</td> <td>99,97</td> <td>21,6</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>353 891</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0,0003</td> <td>100</td> <td>99,99</td> <td>50</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>% asintomáticos al diagnóstico:</b> no especifica</p> <p><b>% sin secuelas significativas en última revisión:</b> no especifica</p> <p><b>SCADD:</b> el análisis genético reveló que la mayoría de los pacientes presentaba 1 o 2 copias del polimorfismo y que sólo uno tenía la mutación causante de la enfermedad.</p> <p><b>VLCADD:</b> un caso se diagnosticó de forma prenatal y se inició tratamiento, por eso no fue detectado en los primeros meses del estudio piloto (FN). Este caso no se ha contabilizado porque no cumple los criterios de cribado.</p>	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	EMC	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Estados Unidos (California)	2002-2003	-	SCADD	-	18	353 894	1:19 661	5,1	VLCADD	-	1	1:353 894	0,3	ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	SCADD	353 804	18	0	72	0,02	100	99,97	21,6	100	VLCADD	353 891	1	0	1	0,0003	100	99,99	50	100
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	EMC	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN																																														
Estados Unidos (California)	2002-2003	-	SCADD	-	18	353 894	1:19 661	5,1																																														
			VLCADD	-	1		1:353 894	0,3																																														
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																													
SCADD	353 804	18	0	72	0,02	100	99,97	21,6	100																																													
VLCADD	353 891	1	0	1	0,0003	100	99,99	50	100																																													



ESTUDIO	RESULTADOS																																																																				
<p><b>Cita:</b> Frazier et al. (2006) (45)</p> <p><b>Lugar:</b> EE.UU.(Carolina del Norte) (Noeo Gen laboratory y NC MBS laboratory)</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS (Micromass Ltd. (Manchester, UK)/Waters Corp Quattro LC tandem mass spectrometer) Método Millington modificado</p> <p><b>Toma de muestra:</b> &gt;24h (media 39h) independientemente de la edad gestacional y de la alimentación.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 31 ECM, incluye CUD, SCADD y VLCADD.</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>944 078 RN</b> <b>Desde Jul 1997 hasta Jul 2005</b></p> <p><b>Proceso de análisis:</b> RN con un resultado &gt; <i>borderline</i> se repite el test a partir de la misma muestra de sangre. Con un resultado diagnóstico o dos <i>borderline</i> se envía a confirmación.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Determinación de ácidos orgánicos en orina y perfil de acilcarnitinas en plasma. Análisis enzimático y genético.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> Utilizados a partir de enero de 2003 y definitivos: CUD: <math>CO \leq 13</math> (<i>borderline</i>) SCADD: Cribado en dos pasos: <math>C4 &gt; 2,15</math> (<i>borderline</i>), <math>C4 &gt; 5</math> (diagnóstico) VLCADD: <math>C14:1 &gt; 0,75</math> (diagnóstico) y <math>C14:1/C12:1 &gt; 3</math> (diagnóstico)</p> <p>En el caso de la CUD se utilizó un solo umbral límite (<i>borderline</i>) para la CO, de manera que cuando la muestra estaba por encima de este valor se repetía el test y si este volvía a ser elevado se realizaban las pruebas de confirmación. Ningún paciente superó el valor de corte establecido.</p> <p>En el estudio se utilizó un umbral <i>borderline</i> y un umbral diagnóstico (<math>2,15/5 \mu\text{mol/L}</math>) para la C4, de manera que cuando la muestra estaba por encima del umbral <i>borderline</i> se repetía el test a partir de la misma muestra de sangre y si este segundo resultado volvía a ser positivo se realizaban pruebas de confirmación. En el caso de la SCADD, para el periodo 2003-2004, 17 pacientes obtuvieron un resultado superior al <i>borderline</i> y ninguno de ellos dio positivo en la repetición del test. En el caso del umbral diagnóstico, ningún paciente dio positivo. Ningún caso fue confirmado con las pruebas diagnósticas. Para todo el periodo de estudio se confirman 8 casos.</p> <p>Para la VLCADD se utilizó un punto de corte diagnóstico. Entre 2003 y 2004, 6 pacientes dieron positivo confirmando la enfermedad en 5 de ellos. Para todo el periodo de estudio se confirmaron 12 casos.</p> <p><b>Resultados:</b> Se confirmaron 219 casos: 99 RN con defectos de la oxidación de los ácidos grasos, 58 RN con acidemias orgánicas y 62 RN con aminoacidopatías. Incidencia global: 1: 4 300. VPP (2003-2004): 53%. La evaluación familiar retrospectiva permitió el diagnóstico en 16 casos adicionales. 7 RN fallecieron en los primeros días de vida por descompensaciones metabólicas/prematuros (2 AS, 1 IVA, 1 GA-II, 1 MMA, 1 VLCADD y 1 LCHAD) antes de disponer los resultados del test. A pesar de iniciar tratamiento adecuado a tiempo, tres niños fallecen en la adolescencia por la exacerbación de su enfermedad. 6 FN que presentaron síntomas en la infancia. Tiempo de análisis fue de 2 minutos por muestra.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">EE.UU. (Carolina del Norte)</td> <td rowspan="3">1997-2005</td> <td rowspan="3">&gt;24h</td> <td>CUD</td> <td><i>Borderline</i>: <math>\downarrow CO \leq 13</math></td> <td>0</td> <td rowspan="3">944 078</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td><i>Borderline</i>: <math>\uparrow C4 &gt; 2,15</math> Diagnóstico: <math>\uparrow C4 &gt; 5</math></td> <td>8</td> <td>1:118 010</td> <td>0,85</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>Diagnóstico: <math>\uparrow C14:1 &gt; 0,75</math> y <math>\uparrow C14:1/C12:1 &gt; 3</math></td> <td>12</td> <td>1:78 673</td> <td>1,3</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>239 398</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>17</td> <td>0,007</td> <td>-</td> <td>99,99</td> <td>-</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>239 409</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0,0004</td> <td>100</td> <td>99,99</td> <td>84</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Datos para el periodo 2003-2004 durante el que se mantuvieron los mismos puntos de corte (población: 239 415 RN).</p> <p><b>CUD:</b> hasta la fecha sin casos detectados en el programa de cribado. <b>VLCADD:</b> 2 fallecimientos: a los 2 días de vida y antes de obtener los resultados del cribado; a los 15 meses de edad y a pesar de iniciar tratamiento.</p>	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	EE.UU. (Carolina del Norte)	1997-2005	>24h	CUD	<i>Borderline</i> : $\downarrow CO \leq 13$	0	944 078	-	-	SCADD	<i>Borderline</i> : $\uparrow C4 > 2,15$ Diagnóstico: $\uparrow C4 > 5$	8	1:118 010	0,85	VLCADD	Diagnóstico: $\uparrow C14:1 > 0,75$ y $\uparrow C14:1/C12:1 > 3$	12	1:78 673	1,3	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	-	0	0	-	-	-	-	-	-	SCADD	239 398	0	0	17	0,007	-	99,99	-	100	VLCADD	239 409	5	0	1	0,0004	100	99,99	84	100
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																													
EE.UU. (Carolina del Norte)	1997-2005	>24h	CUD	<i>Borderline</i> : $\downarrow CO \leq 13$	0	944 078	-	-																																																													
			SCADD	<i>Borderline</i> : $\uparrow C4 > 2,15$ Diagnóstico: $\uparrow C4 > 5$	8		1:118 010	0,85																																																													
			VLCADD	Diagnóstico: $\uparrow C14:1 > 0,75$ y $\uparrow C14:1/C12:1 > 3$	12		1:78 673	1,3																																																													
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																												
CUD	-	0	0	-	-	-	-	-	-																																																												
SCADD	239 398	0	0	17	0,007	-	99,99	-	100																																																												
VLCADD	239 409	5	0	1	0,0004	100	99,99	84	100																																																												

ESTUDIO		RESULTADOS																																																																												
<p><b>Cita:</b> Yoon et al. (2005) (46)</p> <p><b>Lugar:</b> Corea del Sur (Biochemical Genetics Laboratory)</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 48-72 horas de vida (95% recogidas dentro de las 72 horas) RN: punción en el talón Grupo alto riesgo: punción venosa (entre 1 mes - 18 años)</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 35 ECM entre los que se encuentran: CUD, SCADD y VLCADD.</p> <p><b>Cohorte:</b> 79 179 RN (~5,4% de los nacimientos anuales en Corea del Sur) También se cribaron 6 795 niños de alto riesgo</p> <p><b>Desde Abr 2001 hasta Mar 2004</b></p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Si el resultado es positivo, se repite el análisis en la misma muestra de sangre en papel.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> No concretados de forma específica. Repetición del perfil de acilcarnitinas, ácidos orgánicos en orina, Aas plasmáticos, análisis enzimático o test molecular.</p>		<p><b>Resultados:</b> Se detectaron 28 casos de ECM entre los RN: 13 aminoacidopatías, 10 acidurias orgánicas y 5 alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos. La frecuencia global de detección fue del 1:2 827 RN con una sensibilidad del 97,67%, una especificidad del 99,28%, una tasa de rellamada del 0,05% y un VPP del 6,38%. Entre los niños de alto riesgo se confirmaron 20 casos de ECM: 11 aminoacidopatías, 3 acidurias orgánicas y 6 alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos (1 VLCADD). 5 fallecidos, ninguno de ellos fue cribado. Los puntos de corte se establecieron inicialmente a partir del análisis de 6000 muestras de RN a término y se reajustaron a medida que se disponía de más resultados.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Corea del Sur</td> <td rowspan="3">2001-2004</td> <td rowspan="3">48-72h</td> <td>CUD</td> <td>C0&lt;64,8</td> <td>0</td> <td rowspan="3">79 179</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>C4&gt;1,47 C4/C3&gt;0,92</td> <td>1</td> <td>1:79 179</td> <td>1,3</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14:1&gt;0,21 C14:2&gt;0,13 C14&gt;1,05 C14:1/C16&gt;0,15</td> <td>1</td> <td>1:79 179</td> <td>1,3</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>% asintomáticos al diagnóstico:</b> 100% SCADD y VLCADD <b>% sin secuelas significativas en última revisión:</b> 100% SCADD y VLCADD</p> <p><b>CUD:</b> no se detectó ningún caso <b>SCADD:</b> 1 RN diagnosticado a los 3 días de vida, asintomático al diagnóstico y clínicamente bien en su última revisión. Tanto la C4 como el cociente C4/C3 estaban muy por encima del umbral de corte y análisis de ácidos orgánicos positivo. <b>VLCADD:</b> se detectó un RN a los 2 días de vida, asintomático y clínicamente bien en su última revisión. El tratamiento precoz con suplementos de L-carnitina e ingesta frecuente de alimentos mejoró la evolución del paciente que presentó un crecimiento normal. Los marcadores (C14:1 y C14:1/C16) estaban muy por encima del umbral de corte. Entre los niños del alto riesgo se detectó un caso a los 14 días de vida que cursó con diarrea, hipoglucemia, hepatomegalia y cardiomiopatía. Los valores de C14:1 y del cocientes C14:1/C16 estaban muy elevados (2,17 y 2,54 respectivamente). Este paciente falleció a los 5 meses de edad. La prevalencia global obtenida en Corea del Sur es muy superior a la indicada en Europa o en EE.UU cuyos autores justifican por la reducida cobertura del programa (solo el 5,4% de los nacimientos anuales) ya que éste no es obligatorio.</p>									Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Corea del Sur	2001-2004	48-72h	CUD	C0<64,8	0	79 179	-	-	SCADD	C4>1,47 C4/C3>0,92	1	1:79 179	1,3	VLCADD	C14:1>0,21 C14:2>0,13 C14>1,05 C14:1/C16>0,15	1	1:79 179	1,3	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	-	0	-	-	-	-	-	-	-	SCADD	-	1	-	-	-	-	-	-	-	VLCADD	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN																																																																						
Corea del Sur	2001-2004	48-72h	CUD	C0<64,8	0	79 179	-	-																																																																						
			SCADD	C4>1,47 C4/C3>0,92	1		1:79 179	1,3																																																																						
			VLCADD	C14:1>0,21 C14:2>0,13 C14>1,05 C14:1/C16>0,15	1		1:79 179	1,3																																																																						
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																																					
CUD	-	0	-	-	-	-	-	-	-																																																																					
SCADD	-	1	-	-	-	-	-	-	-																																																																					
VLCADD	-	1	-	-	-	-	-	-	-																																																																					

ESTUDIO	RESULTADOS																																																														
<p><b>Cita:</b> Comeau et al. (2004) (37, 84)</p> <p><b>Lugar:</b> EE.UU. (Massachusetts)</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS (Micromass Quattro LC)</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 1999-2001: 1-3 día &gt;2001: ≥2500g</p> <p>Análisis retrospectivo de las muestras de RN ≥2500g de peso, nacidos Massachusetts, Maine, New Hampshire, Rhode Island o Vermont.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 19 ECM cribadas entre las que incluye SCADD y VLCADD.</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>318 565 RN</b></p> <p><b>Desde Ene 1999 hasta Ene 2003</b></p> <p><b>Clasificación de muestras:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcadamente positivas, enfermedades en las que el progreso es rápido, el niño tiene factores de riesgo, se realizan pruebas diagnósticas.</li> <li>• <i>Borderline</i>, enfermedad con bajo riesgo de progreso rápido, se recoge una nueva muestra.</li> </ul> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> No concretados de forma específica.</p>	<p><b>Resultados:</b> Con la introducción del programa MS/MS, observan durante el período estudiado, un incremento del 233% en el número de enfermedades cribadas (de 9 a 30 ECM) y un incremento del 31% en el número de pacientes afectados identificados mediante el cribado. Estimaciones para una cohorte de 500 000 RN: incidencia global: 44 casos/500 000; 15 muestras positivas por caso detectado y 4 casos referidos a confirmación por caso detectado. PPV general =7,7%</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección μmol/L</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Estados Unidos (Massachusetts)</td> <td rowspan="2">1999-2003</td> <td rowspan="2">1999-2001: 1º-3º día &gt;2001: ≥2500g</td> <td>SCADD</td> <td>C4&gt;1,9</td> <td>6</td> <td rowspan="2">318 535</td> <td>1:53 089</td> <td>1,9</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14:1&gt;0,9</td> <td>6</td> <td>1:53 089</td> <td>1,9</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Se s.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCADD</td> <td>163 967</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>28</td> <td>0,02</td> <td>100</td> <td>99,98</td> <td>15</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>163 996</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>0,002</td> <td>100</td> <td>99,99</td> <td>25</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Datos para el periodo 1999-2001 (población: 164 000 RN) (37)</p> <p><b>SCADD:</b> 6 casos confirmados</p> <p><b>VLCADD:</b> 6 casos confirmados y 2 pendientes de confirmación</p>										Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección μmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	1999-2001: 1º-3º día >2001: ≥2500g	SCADD	C4>1,9	6	318 535	1:53 089	1,9	VLCADD	C14:1>0,9	6	1:53 089	1,9	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Se s.	Esp.	VPP	VPN	SCADD	163 967	5	0	28	0,02	100	99,98	15	100	VLCADD	163 996	1	0	3	0,002	100	99,99	25	100
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección μmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN																																																							
Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	1999-2001: 1º-3º día >2001: ≥2500g	SCADD	C4>1,9	6	318 535	1:53 089	1,9																																																							
			VLCADD	C14:1>0,9	6		1:53 089	1,9																																																							
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Se s.	Esp.	VPP	VPN																																																						
SCADD	163 967	5	0	28	0,02	100	99,98	15	100																																																						
VLCADD	163 996	1	0	3	0,002	100	99,99	25	100																																																						

ESTUDIO	RESULTADOS																																																
<p><b>Cita:</b> Schulze et al. (2003) (35)</p> <p><b>Lugar:</b> Alemania (Baden-Württemberg) (University Children's Hospital, Heidelberg)</p> <p><b>Técnica:</b> MS/M (API 365)</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 3<sup>o</sup>-7<sup>o</sup> día (mediana 5 días). En los prematuros (&lt;32 semanas) se repitió el test en una segunda muestra a los 14 días de vida. (≈1% muestras)</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 23 en total: incluye CUD, SCADD y VLCADD.</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>250 000 RN</b> <b>Desde Abr 1998 hasta Sep 2001.</b></p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CUD:</b> disminución de la reabsorción tubular de carnitina, estudios de transporte en fibroblastos, análisis mutacional.</li> <li>• <b>SCADD:</b> EMA en orina, actividad enzimática en fibroblastos/músculo, análisis mutaciones</li> <li>• <b>VLCADD:</b> actividad enzimática en linfocitos o fibroblastos.</li> </ul> <p><b>Costes:</b> Teniendo en cuenta un coste de 7,5 \$ por test con MS/MS (del año 2003) y el beneficio de 1:4100 RN cribados, el coste de detección de un afectado sería de 30 750 \$.</p>	<p><b>Protocolo de análisis:</b> Si en la muestra uno o más parámetros están alterados, se repite el análisis en la misma muestra (13,8% del total). La muestra se clasifica como VP solo si el 1<sup>er</sup> y 2<sup>o</sup> test son +. Si existe discrepancia (1<sup>o</sup> análisis excede el pto de corte &gt;30% y el 2<sup>o</sup> es normal), se realiza un 3<sup>o</sup> análisis y se usa la media. Si se repite el positivo en el nuevo análisis, un especialista en enfermedades metabólicas decide si el análisis es anormal (positivo) o normal (negativo) empleando un sistema de calificación que incluye la magnitud de la desviación del punto de corte y el perfil completo de marcadores; se fue optimizando en base a los resultados de casos confirmados, datos de la literatura, análisis de la sensibilidad y la especificidad y experiencia del investigador. En caso de un presunto resultado positivo (0,38% del total), se toma una nueva muestra (rellamada) o se refiere a un centro de tratamiento para su hospitalización si se considera que evitar más retrasos es esencial para el bienestar del RN. Según el resultado de la rellamada se clasifica como FP (0,33%) o VP (0,05%).</p> <p><b>Resultados:</b> Se confirmaron 106 casos de ECM: 50 VP (formas clásicas) y 56 VP (variantes). Prevalencia 1:4500 (1:2400 con variantes). Incidencia global para todas las metabopatías cribadas: 1:2 400 (1:2900-1:2000). 825 FP (0,03%), especificidad 99,67%, sensibilidad: 100% (clásicas) y 92,6% (variantes), 4 FN, sensibilidad 96,36%, VPP 11,31%. Aminoacidemias: 65 RN; prevalencia: 1:3800 (IC 95% 1:5100-1:3100), especificidad: 99,90%, sensibilidad: 94,2%, VPP: 20,12%. Trastornos de ácidos grasos: 24 RN; prevalencia: 1:10 400 (IC 95%: 1:17 400-1:7400), especificidad: 99,90%, sensibilidad: 100%, VPP: 8,57%. Acidurias orgánicas: 17 RN; prevalencia 1:14 700 (IC 95%: 1:28 000-1:10 000), especificidad: 99,87%, sensibilidad: 100%, VPP: 5,09%. Además, hubo 26 RN considerados positivos en el cribado y confirmado el resultado en la rellamada en los que el diagnóstico definitivo se consideró cuestionable debido a ser difícil de establecer (N=17; SCADD por ↑C4, deficiencia de holocarboxilasa sintetas y deficiencia de HM-G-CoA Liasa) o a que el paciente se perdió en el seguimiento (N=9). Ninguno de los 17 pacientes en los que fue difícil establecer el diagnóstico definitivo desarrollaron clínica.</p>																																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección μmol/L</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Alemania</td> <td rowspan="3">1998-2001</td> <td rowspan="3">3<sup>o</sup>-7<sup>o</sup> día</td> <td>CUD</td> <td>C0&lt;10 AC&lt;5</td> <td>1</td> <td rowspan="3">250 000</td> <td>1:250 000</td> <td>0,4</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>C4&gt;2</td> <td>3</td> <td>1:83 300</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14:1&gt;0,43 ó C14&gt;0,76</td> <td>1</td> <td>1:250 000</td> <td>0,4</td> </tr> </tbody> </table>												Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección μmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Alemania	1998-2001	3 <sup>o</sup> -7 <sup>o</sup> día	CUD	C0<10 AC<5	1	250 000	1:250 000	0,4	SCADD	C4>2	3	1:83 300	1,2	VLCADD	C14:1>0,43 ó C14>0,76	1	1:250 000	0,4										
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección μmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																									
Alemania	1998-2001	3 <sup>o</sup> -7 <sup>o</sup> día	CUD	C0<10 AC<5	1	250 000	1:250 000	0,4																																									
			SCADD	C4>2	3		1:83 300	1,2																																									
			VLCADD	C14:1>0,43 ó C14>0,76	1		1:250 000	0,4																																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población cribada</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td rowspan="3">250 000</td> <td>249 913</td> <td>1</td> <td></td> <td>86</td> <td>0,034</td> <td rowspan="3">100</td> <td>99,97</td> <td>1,15</td> <td rowspan="3">100</td> </tr> <tr> <td>SCADD</td> <td>249 974</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>23</td> <td>0,01</td> <td>99,99</td> <td>11,54</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>249 968</td> <td>1</td> <td></td> <td>31</td> <td>0,013</td> <td>99,98</td> <td>3,13</td> </tr> </tbody> </table>												ECM	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	CUD	250 000	249 913	1		86	0,034	100	99,97	1,15	100	SCADD	249 974	3	0	23	0,01	99,99	11,54	VLCADD	249 968	1		31	0,013	99,98	3,13
ECM	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																							
CUD	250 000	249 913	1		86	0,034	100	99,97	1,15	100																																							
SCADD		249 974	3	0	23	0,01		99,99	11,54																																								
VLCADD		249 968	1		31	0,013		99,98	3,13																																								
<p><b>% sometidos a tratamiento: 66%.</b> 61/106 casos confirmados (58%) diagnosticados a través del cribado necesitaron tratamiento y permanecieron asintomáticos durante el periodo de seguimiento, por lo que se asume que 1:4100 se beneficiaron del cribado. Nueve RN comenzaron con síntomas antes de disponer de los resultados del cribado: en seis se hizo el diagnóstico antes de los resultados (murieron 2) y en 3, con el cribado (murió 1). Por lo tanto, la eficiencia diagnóstica del MS/MS fue del 94%.</p> <p><b>CUD:</b> 2 sospechas que no fueron confirmadas. Un caso confirmado (forma clásica) asintomático al diagnóstico y sometido a tratamiento a los 2 meses de edad. Sin sintomatología tras su última revisión (15 meses).</p> <p><b>SCADD:</b> 4 sospechas que no fueron confirmadas. Tres casos confirmados (formas variantes) asintomáticos al diagnóstico y sin necesidad de tratamiento. Todos sin sintomatología tras su última revisión (9, 25 y 14 meses).</p> <p><b>VLCADD:</b> 1 sospecha que no fue confirmada. Un caso confirmado (forma variante) asintomático al diagnóstico pero sometido a tratamiento a los 6 meses de edad. Sin sintomatología en su última revisión (15 meses).</p>																																																	



