

Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS. Actualización:

- Deficiencia primaria de carnitina
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga

Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by MS/MS. Update:

- Carnitine uptake deficiency
- Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



AXENCIA GALEGA
DE CONECEMENTO
EN SAÚDE

Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS. Actualización:

- Deficiencia primaria de carnitina
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga

Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by MS/MS. Update:

- Carnitine uptake deficiency
- Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

GARCÍA, GUADALUPE

Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS. Actualización: deficiencia primaria de carnitina y deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga / Guadalupe García ... [et al.]. — Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; 2024.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-24-148-2

Depósito legal: C 1552-2024

1. Cribado neonatal 2. Alteraciones congénitas del metabolismo 3. Carnitina 4. Deficiencia múltiple de acil coenzima A deshidrogenasa 5. Planes y Programas de Salud II. Vázquez Castelo, Ana María. III. Candal Pedreira, Cristina. IV. Cantero Muñoz, Paula. V. Varela Lema, Leonor. VI. Casal Acción, Beatriz. VII. España. Ministerio de Sanidad. VIII. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Edición: septiembre 2024

Edita: Ministerio de Sanidad.

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS

Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t.

NIPO: 133-24-148-2

Depósito legal: C 1552-2024

Contacto: Avalia_t.Acis@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, de la Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, en el marco de la financiación de la Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 23 de junio de 2023.

Para citar este informe:

García G, Vázquez Castelo AM, Candal Pedreira C, Cantero Muñoz P, Varela Lema L, Casal Acción B. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS. Actualización: deficiencia primaria de carnitina y deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga. Madrid: Ministerio de Sanidad. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico; Avalia-t; 2024.



Índice

Lista de abreviaturas	7
Lista de tablas	9
Lista de figuras	10
Resumen	11
Resumo	16
Summary	21
Justificación	26
1. Alcance y objetivo	28
1.1. Alcance	28
1.2. Objetivos	29
2. Metodología	30
2.1. Pregunta de investigación	30
2.2. Búsqueda bibliográfica	31
2.3. Selección de los estudios	31
2.4. Evaluación de la calidad y del riesgo de sesgo	32
2.5. Extracción y síntesis de los resultados	33
2.6. Desviaciones del protocolo	33
2.7. Actualización de la evidencia del informe previo	33
3. Deficiencia primaria de carnitina	35
3.1. Características de la enfermedad	35
3.1.1. Incidencia al nacimiento y prevalencia	35
3.1.2. Bases genéticas y moleculares de la deficiencia primaria de carnitina	36
3.1.3. Historia natural y características de la enfermedad	37
3.1.4. Diagnóstico	38
3.1.5. Cribado de la enfermedad	39
3.1.6. Tratamiento	45
3.1.7. Mortalidad, morbilidad y pronóstico	46
3.2. Resultados	48
3.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	48
3.2.2. Características de los estudios incluidos	48
3.2.3. Tasa de participación de la población en los programas identificados	51
3.2.4. Calidad de la evidencia para la evaluación de la validez diagnóstica	51
3.2.5. Tasa de detección de la enfermedad	52

3.2.6.	Sensibilidad y especificidad de la prueba	54
3.2.7.	Tasa de falsos positivos y VPP	56
3.2.8.	Falsos negativos y valor predictivo negativo de la prueba	59
3.3.	Beneficios del cribado de CUD	59
3.4.	Evaluación económica	61
4.	Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	62
4.1.	Características de la enfermedad	62
4.1.1.	Incidencia al nacimiento y prevalencia	62
4.1.2.	Bases genéticas y moleculares de la VLCADD	63
4.1.3.	Historia natural y características de la enfermedad	64
4.1.4.	Diagnóstico	65
4.1.5.	Cribado de la enfermedad.	66
4.1.6.	Tratamiento	72
4.1.7.	Mortalidad, morbilidad y pronóstico	73
4.2.	Resultados	74
4.2.1.	Resultados de la búsqueda bibliográfica	74
4.2.2.	Características de los estudios incluidos	74
4.2.3.	Tasa de participación de la población en los programas identificados	76
4.2.4.	Calidad de la evidencia para la evaluación de la validez diagnóstica	76
4.2.5.	Tasa de detección de la enfermedad.	77
4.2.6.	Sensibilidad y especificidad de la prueba	79
4.2.7.	Tasa de falsos positivos y VPP	82
4.2.8.	Falsos negativos y valor predictivo negativo de la prueba	84
4.3.	Beneficios del cribado de VLCADD	84
4.4.	Evaluación económica	87
5.	Criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre implantación de programas de cribado poblacional	88
	Autoría	98
	Referencias bibliográficas	100
	Anexos	110
Anexo A.	Estrategia de búsqueda	113
Anexo B.	Tablas de evidencia	116
Anexo C.	Calidad de los estudios	134
Anexo D.	Estudios excluidos	138

Lista de abreviaturas

%FP:	Porcentaje de falsos positivos
Avalia-t:	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia
AVG:	años de vida ganados
C0:	carnitina libre
CC.AA.:	comunidades autónomas
CiA:	ciudades autónomas
CIE-10:	Clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición
CIE-11:	Clasificación internacional de enfermedades, 11ª edición
CISNS:	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CK:	creatina quinasa
CUD:	deficiencia primaria de carnitina (por sus siglas en inglés, <i>Carnitine Uptake Deficiency</i>)
ECA:	ensayos clínicos controlados y aleatorizados
EE.UU.:	Estados Unidos
EEM:	enfermedades endocrino-metabólicas
Esp:	especificidad
FN:	falsos negativos
FP:	falsos positivos
GARD:	<i>Genetic and Rare Diseases Information Center</i>
HTA:	<i>Health Technology Assessment</i>
ISNS:	<i>International Society for Neonatal Screening</i>
LCAD:	deficiencia de acil-CoA de cadena larga (por sus siglas en inglés, <i>Long chain Acil-CoA dehidrogenase</i>)
MCT:	triglicéridos de cadena media (por sus siglas en inglés, <i>Medium chain triglycerides</i>)
MedDRA:	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
Mesh:	<i>Medical Subject Headings</i>
MS/MS:	espectometría de masas en tándem

OMIM:	<i>Online Mendelian Inheritance in Men</i>
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OSL:	<i>Observed safe level</i>
PCN:	programa de cribado neonatal
RedETS:	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RN:	recién nacido
RS/MS:	revisión sistemática y metanálisis
SCADD:	deficiencia de acil-CoA de cadena corta (por sus siglas en inglés, <i>Short chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency</i>)
Sens:	sensibilidad
SNS:	Sistema Nacional de Salud
UMLS:	<i>Unified Medical Language System</i>
UCI:	<i>Unidad de Cuidados Intensivos</i>
VLCADD:	deficiencia de acil-CoA de cadena muy larga (por sus siglas en inglés, <i>Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency</i>)
VN:	verdaderos negativos
VP:	verdaderos positivos
VPN:	valor predictivo negativo
VPP:	valor predictivo positivo

Lista de tablas

Tabla 1.	Pregunta de investigación (PICOD).	30
Tabla 2.	Criterios de selección de los estudios.	31
Tabla 3.	Cumplimiento previo de los criterios de implantación de la CUD y VLCADD	34
Tabla 4.	CUD: edad de cribado, prueba de cribado, puntos de corte y prueba diagnóstica de los estudios incluidos.	40
Tabla 5.	CUD: edad de cribado, prueba de cribado, puntos de corte y prueba diagnóstica en los programas de las CC.AA.	44
Tabla 6.	CUD: características generales de los estudios incluidos.	49
Tabla 7.	CUD: características generales de los programas de las CC.AA.	50
Tabla 8.	CUD: número de casos, población cribada y tasa de detección al nacimiento de los estudios incluidos.	52
Tabla 9.	CUD: número de casos, población cribada y tasa de detección al nacimiento en las CC.AA.	54
Tabla 10.	CUD: sensibilidad y especificidad de los estudios incluidos.	55
Tabla 11.	CUD: tasa de rellamada y positividad del test de los estudios incluidos.	55
Tabla 12.	CUD: sensibilidad y especificidad de los programas de las CC.AA.	56
Tabla 13.	CUD: falsos positivos y valor predictivo positivo de los estudios incluidos.	57
Tabla 14.	CUD: falsos positivos y valor predictivo positivo en los programas de las CC.AA.	58
Tabla 15.	CUD: falsos negativos y valor predictivo negativo de los estudios incluidos.	59
Tabla 16.	VLCADD: edad de cribado, prueba de cribado, puntos de corte y prueba diagnóstica de los estudios incluidos.	67
Tabla 17.	VLCADD: edad de cribado, prueba de cribado, puntos de corte y prueba diagnóstica en los programas de las CC.AA.	71
Tabla 18.	VLCADD: características generales de los estudios incluidos.	75
Tabla 19.	VLCADD: características generales de los programas de las CC.AA.	76
Tabla 20.	VLCADD: número de casos, población cribada y tasa de detección al nacimiento de los estudios incluidos.	78
Tabla 21.	VLCADD: número de casos, población cribada y tasa de detección al nacimiento en las CC.AA.	79
Tabla 22.	VLCADD: sensibilidad y especificidad de los estudios incluidos.	80
Tabla 23.	VLCADD: tasa de rellamada y positividad del test de los estudios incluidos.	81
Tabla 24.	VLCADD: sensibilidad y especificidad de los programas de las CC.AA.	81
Tabla 25.	VLCADD: falsos positivos y valor predictivo positivo de los estudios incluidos.	82
Tabla 26.	VLCADD: falsos positivos y valor predictivo positivo en los programas de las CC.AA.	83
Tabla 27.	VLCADD: falsos negativos y valor predictivo negativo de los estudios incluidos.	84
Tabla 28.	Cumplimiento de los criterios para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo.	89
Tabla 29.	Comparativa del grado de cumplimiento de los criterios clave.	96

Lista de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.	48
Figura 2. CUD: valoración del riesgo de sesgo según la herramienta QUADAS-2.. . . .	52
Figura 3. VLCADD: valoración del riesgo de sesgo según la herramienta QUADAS-2.	77

Resumen

Introducción: los programas de cribado neonatal tienen por objetivo la identificación y tratamiento precoz de enfermedades congénitas tratables, para reducir la morbimortalidad y las posibles complicaciones y/o discapacidades asociadas. Los programas deben garantizar el acceso a todos los recién nacidos (RN). El Sistema Nacional de Salud (SNS) cuenta con un programa nacional de cribado neonatal en el que se incluyen diversas patologías. No obstante, para la inclusión de una nueva enfermedad se debe valorar el grado de cumplimiento de los criterios esenciales establecidos en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional”. La evaluación previa realizada en 2015 de la deficiencia primaria de carnitina (CUD) y la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD), mostraron ciertas incertidumbres en el cumplimiento de algunos criterios por lo que no fueron incluidas en el programa. Sin embargo, habiendo pasado 10 años, surge la necesidad de analizar la nueva evidencia disponible en relación a la efectividad clínica de estos cribados en cuanto a la mejora de la supervivencia y calidad de vida de las personas afectadas por estas enfermedades.

Objetivos: el objetivo principal de este informe es evaluar la efectividad y seguridad del cribado neonatal del Déficit primario de Carnitina (CUD) y de la Deficiencia de acil CoA-Deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

Métodos: se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica en las principales bases de datos biomédicas, actualizando el informe previo, partiendo del límite temporal de 2014 hasta 2023 en las siguientes bases de datos: International HTA *database*, *Embase* y *Medline* (Ovid), *Web of Science* (Clarivate), Epistemonikos, Cochrane Library, NICE, CADTH y G-I-N.

La búsqueda se realizó de manera escalonada. En primer lugar, se empleó una búsqueda para localizar revisiones sistemáticas e informes de evaluación para proceder a su actualización en caso de cumplir con los criterios de inclusión y calidad establecidos. En segundo lugar, se procedió a la búsqueda de estudios primarios que respondiesen a la pregunta de investigación. Para completar el proceso, se revisaron páginas oficiales y gubernamentales para recabar información de los diferentes programas implementados tanto a nivel nacional como internacional y se revisó manualmente la bibliografía citada en los estudios incluidos.

Dos revisoras seleccionaron los artículos de manera independiente y ciega, siguiendo unos criterios de selección previamente establecidos y utilizando la herramienta Covidence. Las posibles discrepancias fueron resueltas por una tercera revisora. La extracción de datos se realizó en una tabla de extracción predefinida y diseñada específicamente para cubrir los aspectos relevantes del estudio, utilizando la herramienta Covidence. La información se volcó en tablas de evidencia que se anexaron al informe. La calidad de la evidencia se valoró con la herramienta QUADAS-2 y para clasificar la calidad global de la evidencia (a nivel de desenlace) se utilizó la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

También así, se incluyeron los resultados de los programas de las Comunidades Autónomas (CC.AA.) que aportaron los datos del rendimiento de sus respectivos programas.

Resultados y discusión: la búsqueda proporcionó un total de 1064 referencias, de las cuales 373 eran duplicados. Se tuvieron en cuenta 49 publicaciones para su lectura a texto completo. A través de la búsqueda en las páginas web institucionales se identificaron 4 informes gubernamentales adicionales con datos sobre pruebas de cribado; de los cuales 3 proporcionaron información sobre la CUD y cuatro sobre VLCADD. Finalmente, se seleccionaron 28 publicaciones que cumplieran los criterios de selección establecidos, de los cuales 22 incluían la CUD y 16 la VLCADD.

La prueba de cribado consiste en la toma de una muestra de sangre seca impregnada en papel para la realización de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS). La toma de muestra es sencilla y segura, mientras que el proceso analítico requiere establecer marcadores y puntos de corte específicos para cada enfermedad. En los programas incluidos, se observó variabilidad en los algoritmos utilizados respecto a la realización o no de una segunda prueba de cribado MS/MS, previa a la prueba confirmatoria. La aceptabilidad de los programas de cribado de enfermedades endocrino-metabólicas (EEM) es muy elevada. En los programas incluidos se reportó siempre una tasa de participación superior al 90%. La toma de muestra sencilla y segura facilita la participación.

Deficiencia primaria de carnitina (CUD): es una enfermedad autosómica recesiva que se produce por una mutación en el gen *SLC22A5*, que codifica al transportador de alta afinidad de la carnitina OCTN2. Como consecuencia, la función del transportador OCTN2 se ve alterada, provoca una reducción en el transporte de la carnitina y hace que la carnitina no ingrese en la célula a través de la membrana celular. Como consecuencia, aumenta la excreción urinaria de carnitina y se reduce su nivel plasmático y concentración intracelular y en último término afecta a la oxidación de los ácidos grasos. El criterio para el diagnóstico consiste identificarse una mutación en el gen *SLC22A5* y/o una reducción del transporte de carnitina en los fibroblastos (<20% de la normalidad). Las formas de presentación son tres: forma neonatal/lactante con presentación metabólica (hepática); forma tardía/infancia con presentación miopática (cardíaca); y presentación en la edad adulta. El espectro de signos y síntomas clínicos es amplio y va a depender de la edad de presentación en relación al fenotipo presente. Aproximadamente la mitad de los casos de identificación clínica se presentan en forma neonatal (entre los 3 meses y los 2 años) que se manifiesta con hepatomegalia e hipoglucemia hipocetosa principalmente y la otra mitad de los casos se asocia a la presentación de la primera infancia. El porcentaje restante se identifica en la edad adulta y suelen ser asintomáticos o presentar síntomas moderados como debilidad y fatiga. Se han identificado a mujeres en el período post parto a través del cribado neonatal a partir de niveles bajos de carnitina en los neonatos, consecuentemente diagnosticadas con CUD. En cuanto al cribado de CUD, la edad de toma de muestra fue un aspecto bastante homogéneo. Todos los programas incluidos en esta revisión y los programas de las CC.AA. utilizaron como marcador primario a la carnitina libre (C0), aunque respecto a los puntos de corte se observó gran variabilidad, oscilando entre un valor inferior de 4,0 $\mu\text{mol/L}$ hasta 9,5 $\mu\text{mol/L}$. Los resultados deben tomarse con precaución,

debido a que la mayoría de los programas incluidos en esta revisión no aportaron los datos para evaluar la validez diagnóstica. Solo se realizó una verificación de los resultados negativos en siete programas y, por tanto, solo se pudo calcular la sensibilidad de la prueba en estos programas. En cinco de estos se obtuvo una sensibilidad mayor al 94% y en los dos restantes la sensibilidad fue del 60% y 80%. Solo fue posible calcular la especificidad de la prueba de cribado en seis de los programas, para los cuales tomó valores del 99,9%. La calidad de la evidencia GRADE fue muy baja debido al elevado riesgo de sesgos y la variabilidad en los resultados de sensibilidad (60%-100%). Cabe destacar también que más del 85% de las publicaciones que refieren datos para calcular el VPP mostraron un valor inferior al 20% y los VPP oscilaron entre 1,93% y 25,0%. En los programas autonómicos el VPP superó el 20% en 4 de las 5 CC.AA., destacándose un VPP de 10,46% en Madrid. El porcentaje global de falsos positivos (FP) fue de 0,05% en los estudios incluidos. Uno de los aspectos que se destacó como posible factor que influye sobre la elevada identificación de FP fue la transferencia de carnitina al feto en la etapa intrauterina. De esta forma, tras el parto, los niveles de carnitina y de C0 del RN están influenciados por los de la madre. Solo 10 de las publicaciones incluidas informaron los casos maternos de CUD; en una de ellas representaron el 33% de los FP. En la Comunidad de Andalucía (programa oriental) los casos maternos representaron el 25% de los FP. En el caso del cribado de los programas de las CC.AA., el objeto del mismo es la identificación de variantes homocigotas. Los programas incluidos presentaron variabilidad en cuanto a cómo considerar a los heterocigotas al realizar el análisis genético, aspecto que es destacado en un reciente informe realizado por el *UK National Screening Committee*. El tratamiento para la CUD se presenta como un tratamiento seguro, con escasos efectos secundarios, únicamente a altas dosis de L-carnitina. La CUD parece responder favorablemente al tratamiento, evitando los síntomas si se instaura precozmente y remitiendo las posibles manifestaciones clínicas. Hasta en un 90% de los casos pueden mejorar y remiten los síntomas clínicos al iniciar el tratamiento. En algunos estudios se ha visto que los síntomas reaparecen tras abandonar el tratamiento, y también se reportaron fallecimientos a causa de la discontinuación del tratamiento indicado. En el caso de los programas de las CC.AA., los casos identificados fueron todos asintomáticos y con una buena evolución. La evidencia deja incertidumbres al respecto de si la instauración del tratamiento en fase de latencia es más efectiva que en la fase sintomática. En concreto, solo dos de las publicaciones incluidas registraron el número de RN que presentaron síntomas al diagnóstico, representando el 2,1% de los casos. Otra de las publicaciones incluidas reportó tres fallecimientos debido al abandono del tratamiento.

Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD): está causada por mutaciones en el gen *ACADVL* (17p13.1), ubicado en el cromosoma 17. Es de tipo autosómica recesiva. La mutación en este gen afecta la función de la enzima acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCAD). La VLCAD cataliza el paso inicial de la beta-oxidación de ácidos grasos con una longitud de cadena de entre 14 a 20 carbonos. Al ser la primera enzima controla un punto crítico de la cadena respiratoria de electrones y también proporciona una vía que permite la producción de cuerpos cetónicos. Esto produce que, en situaciones de descompensación metabólica, se acumulen los ácidos y sus derivados conjugados con la carnitina (acilcarnitinas) y ácidos

dicarboxílicos en sangre y orina. El diagnóstico se confirmará si se identifican en el análisis genético dos variantes patogénicas (“*biallelic pathogenic variants*”) en los cromosomas del gen *ACADVL*, no así, si se identifica una sola variante patogénica o ninguna de ellas que sea considerada patogénica. En este punto, no existe un consenso teniendo en cuenta existen estudios donde se consideran a los heterocigotas como portadores no enfermos. Teniendo en cuenta que recientemente el “*Clinical Genome Resource*” ha propuesto la clasificación de los heterocigotas como variantes benignas, la unificación del criterio diagnóstico es esencial. En el caso del cribado de los programas de las CC.AA., el objeto del mismo es la identificación de variantes homocigotas. La relación entre el genotipo y el fenotipo presenta incertidumbres, ya que, se postula que la actividad de la enzima podría mantenerse de forma residual, asociándose con las formas de presentación más leves. Aun así, la información al respecto es escasa y heterogénea. Se identifican tres fenotipos los cuales se definen según los síntomas y signos así como la edad de inicio: forma neonatal (grave, miopática con fallo multiorgánico), representa cerca del 50% de los casos sintomáticos y es la más severa; forma infantil (moderada, hepática con hipoglucemia hipocetosa) que se observa en más de un 30% de los casos sintomáticos y forma adolescente o adulta (miopática tardía), que suelen mantenerse asintomáticos o presentar síntomas leves reversibles con el tratamiento. Respecto al cribado de VLCADD en las publicaciones incluidas, se utilizó como marcador primario la elevación de C14:1, aunque algunos programas de cribado utilizaron otros marcadores adicionales. La edad de toma de muestra fue bastante homogénea entre los estudios, oscilando entre las 24 h y 72 h de vida. El umbral de corte osciló entre 0,35 y 0,80 $\mu\text{mol/L}$, considerándose positivos los valores que superaron esos valores. Es destacable que la mayoría de los programas incluidos en esta revisión no incluyeron todos los datos para evaluar la validez diagnóstica. La calidad de la evidencia valorada según GRADE fue muy baja. La sensibilidad solo se pudo estimar en seis de las 16 publicaciones incluidas, siendo próxima al 100% en todos ellos. Una publicación presentó una sensibilidad entre el 50% y 58%, debido a la identificación de falsos negativos (FN). La variabilidad en la sensibilidad en este programa se debió a la utilización y comparación entre dos marcadores y con dos puntos de corte diferentes. La especificidad, se pudo determinar en siete de las 16 publicaciones incluidas, superando el 99,9% en todas ellas. El VPP varió entre el 8,0% y el 54,5% (dato procedente de 11 publicaciones). El 63% de estas publicaciones presentaron valores favorables de VPP (superiores al 20%); se reportaron tres publicaciones donde el VPP oscila entre el 8 y 9% debido a una elevada identificación de FP (> 100 casos). Los programas de las CC.AA. presentaron VPP del 75%, a excepción de la Comunidad de Madrid donde el mismo fue de 7,69% destacándose la identificación de FP. Se identificaron estudios en los que consta que, con la introducción del tratamiento, todos los casos permanecerían asintomáticos. De todas formas, se desconoce cuántos pacientes hubiesen desarrollado clínica si el cribado neonatal no se hubiese realizado e instaurado el tratamiento precozmente. Se han identificado estudios que, pese a la instauración del tratamiento, se presentaron síntomas miopáticos y rbdomiólisis. Ninguna de las publicaciones incluidas en esta revisión, reportó la evolución de los casos respecto al tratamiento. En esta revisión, dos estudios aportaron información sobre el estado de salud de los RN en el momento del diagnóstico. Un estudio informó un caso sintomático al diagnóstico que remitió con el tratamiento. El RN presentó síntomas al primer día de vida, mientras que el diagnóstico se confirmó

al día 6. El otro estudio solamente informó un caso sintomático al momento del cribado sin realizar más especificaciones. Por otro lado, otro estudio, notificó un 65% de casos que reportaron síntomas durante un seguimiento de un año, donde 3 de ellos fallecen, uno de ellos a los 2 días de vida por muerte súbita. En 5 estudios se informó que no existieron casos sintomáticos, mientras que en 8 estudios no constó información al respecto. Respecto a los programas de las CC.AA., solo se detectó un caso sintomático al diagnóstico, previo a recibir el resultado del cribado. En el mismo programa, refieren 2 casos que evolucionaron a una cardiopatía, pero con un buen control; y un caso de muerte súbita a las 48 h de vida. Para el resto de los casos y en los diferentes programas, la evolución fue normal y buena.

Conclusiones

- La evidencia sobre la efectividad de los programas de cribado de CUD y VLCADD evaluados en esta revisión es de muy baja calidad según GRADE y presenta riesgo de sesgo según QUADAS-2.
- En la CUD, la evidencia disponible es insuficiente para establecer el balance beneficio-riesgo. No se identifica una clara relación fenotipo-genotipo. Destaca el elevado número de FP, que podrían ser debidos, en parte, a la identificación de casos maternos de CUD. No existe un claro consenso respecto a si la instauración del tratamiento de forma precoz es más efectiva, debido a que se desconoce cuántos casos presentarían síntomas de no ser identificados por el cribado y se desconocen los efectos del tratamiento a largo plazo. Asimismo, la evidencia indirecta parece favorable.
- En la VLCADD, la evidencia disponible es insuficiente para establecer el balance beneficio-riesgo. La actividad de la enzima debe ser un aspecto para tener en cuenta, debido a que se postulan diferencias en los fenotipos de presentación teniendo en cuenta si existe una actividad residual y la relación de la misma con la mutación presente. El objeto del cribado es la forma homocigota y no existe consenso sobre cómo considerar las mutaciones heterocigotas, lo cual influye en la clasificación de los VP y FP. Se identifican dos casos sintomáticos previos al diagnóstico. Tampoco se identifica consenso respecto a los beneficios del tratamiento, teniendo en cuenta la escasa evidencia disponible, así como el reporte de estudios en los cuales se identifican síntomas a pesar de instaurarse el tratamiento.

Resumo

Introdución: os programas de cribado neonatal teñen por obxectivo a identificación e tratamento precoz de enfermidades conxénitas tratables, para reducir a morbimortalidad e as posibles complicacións e/o discapacidades asociadas. Os programas deben garantir o acceso a todos os recentemente nados (RN). O Sistema Nacional de Saúde (SNS) conta cun programa nacional de cribado neonatal no que se inclúen diversas patoloxías. Con todo, para a inclusión dunha nova enfermidade débese valorar o grao de cumprimento dos criterios esenciais establecidos no “Documento Marco sobre Cribado Poboacional”. A avaliación previa realizada en 2015 da deficiencia primaria de carnitina (CUD) e a deficiencia de acil-CoA deshidroxenasa de cadea moi longa (VLCADD), mostraron certas incertezas no cumprimento dalgúns criterios polo que non foron incluídas no programa. Con todo, pasando 10 anos, xorde a necesidade de analizar a nova evidencia dispoñible en relación á efectividade clínica destes cribados en canto á mellora da supervivencia e calidade de vida das persoas afectadas por estas enfermidades.

Obxectivos: o obxectivo principal deste informe é avaliar a efectividade e seguridade do cribado neonatal do Déficit primario de Carnitina (CUD) e da Deficiencia de acil CoA-Deshidroxenasa de cadea moi longa (VLCADD) mediante espectometría de masas en tándem (MS/MS).

Métodos: realizouse unha revisión sistemática da literatura científica nas principais bases de datos biomédicas, actualizando o informe previo, partindo do límite temporal de 2014 ata 2023 nas seguintes bases de datos: *International HTA database*, *Embase* e *Medline* (Ovid), *Web of Science* (Clarivate), *Epistemonikos*, *Cochrane Library*, *NICE*, *CADTH* e *G-I-N*.

A procura realizouse de maneira graduada. En primeiro lugar, empregouse unha procura para localizar revisións sistemáticas e informes de avaliación para proceder á súa actualización en caso de cumprir cos criterios de inclusión e calidade establecidos. En segundo lugar procedeuse á procura de estudos primarios que respondesen á pregunta de investigación. Para completar o proceso, revisáronse páxinas oficiais e gobernamentais para solicitar información dos diferentes programas implementados tanto a nivel nacional como internacional e revisouse manualmente a bibliografía citada nos estudos incluídos.

Dúas revisoras seleccionaron os artigos de maneira independente e cega, seguindo uns criterios de selección previamente establecidos e utilizando a ferramenta Covidence. As posibles discrepancias foron resoltas por unha terceira revisora. A extracción de datos realizouse nunha táboa de extracción predefinida e deseñada especificamente para cubrir os aspectos relevantes do estudo, utilizando a ferramenta Covidence. A información envorcouse en táboas de evidencia que se anexaron ao informe. A calidade da evidencia valorouse coa ferramenta QUADAS-2 e para clasificar a calidade global da evidencia (a nivel de desenlace) utilizouse a metodoloxía GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Tamén, incluíronse os resultados dos programas das Comunidades Autónomas (CC. AA.) que achegaron os datos do rendemento dos seus respectivos programas.

Resultados e discusión: a procura proporcionou un total de 1064 referencias, das cales 373 eran duplicados. Tivéronse en conta 49 publicacións para a súa lectura a texto completo. A través da procura nas páxinas web institucionais identificáronse 8 informes governamentais adicionais con datos sobre probas de cribado; catro foron incluídos dos cales 3 proporcionaron información sobre a CUD e catro sobre VLCADD. Finalmente, seleccionáronse 28 publicacións que cumprían os criterios de selección establecidos, dos cales 22 incluían a CUD e 16 a VLCADD.

A proba de cribado consiste na toma dunha mostra de sangue seco impregnado en papel para a realización da espectrometría de masas en tándem (MS/MS). A toma de mostra é sinxela e segura, mentres que o proceso analítico require establecer marcadores e puntos de corte específicos para cada enfermidade. Nos programas incluídos, observouse variabilidade nos algoritmos utilizados respecto a realización ou non dunha segunda proba de cribado MS/MS, previa á proba confirmatoria. A aceptabilidade dos programas de cribado de enfermidades endócrino-metabólicas (EEM) é moi elevada. Nos programas incluídos reportouse sempre unha taxa de participación superior ao 90%. A toma de mostra sinxela e segura facilita a participación.

Deficiencia primaria de carnitina (CUD): é unha enfermidade autosómica recesiva que se produce por unha mutación no xene *SLC22A5*, que codifica ao transportador de alta afinidade da carnitina OCTN2. Como consecuencia, a función do transportador OCTN2 vese alterada, provoca unha redución no transporte da carnitina e fai que a carnitina non ingrese na célula a través da membrana celular. Como consecuencia, aumenta a excreción urinaria de carnitina e redúcese o seu nivel plasmático e concentración intracelular e en último termo afecta á oxidación dos ácidos graxos. O criterio para o diagnóstico consiste identificarse unha mutación no xene *SLC22A5* e/o unha redución do transporte de carnitina nos fibroblastos (<20% da normalidade). As formas de presentación son tres: forma neonatal con presentación metabólica (hepática); forma tardía/infancia con presentación miopática (cardíaca); e presentación na idade adulta. O espectro de signos e síntomas clínicos é amplo e vai depender da idade de presentación en relación ao fenotipo presente. Aproximadamente a metade dos casos de identificación clínica preséntanse en forma neonatal (entre os 3 meses e os 2 anos) que se manifesta con hepatomegalia e hipoglucemia hipocetósica principalmente e a outra metade dos casos asóciase á presentación da primeira infancia. A porcentaxe restante identifícase na idade adulta e adoitan ser asintomáticos ou presentar síntomas moderados como debilidade e fatiga. Identificáronse a mulleres no período post parto a través do cribado neonatal a partir de niveis baixos de carnitina nos neonatos, consecuentemente diagnosticadas con CUD. En canto ao cribado de CUD, a idade de toma de mostra foi un aspecto bastante homoxéneo. Todos os programas incluídos nesta revisión e os programas das CC.AA. utilizaron como marcador primario á carnitina libre (C0), aínda que respecto a os puntos de corte observouse gran variabilidade, oscilando entre un valor inferior de 4,0 $\mu\text{mol/L}$ ata 9,5 $\mu\text{mol/L}$. Os resultados deben tomarse con precaución, debido a que a maioría dos programas incluídos nesta revisión non achegaron os datos para avaliar a validez diagnóstica. Só realizouse unha verificación dos resultados

negativos en sete programas e, por tanto, só púidose calcular a sensibilidade da proba nestes programas. En cinco destes obtívose unha sensibilidade maior ao 94% e nos dous restantes a sensibilidade foi do 60% e 80%. Só foi posible calcular a especificidade da proba de cribado en seis dos programas, para os cales tomou valores do 99,9%. A calidade da evidencia GRADE foi moi baixa debido ao elevado risco de sesgo e a variabilidade nos resultados de sensibilidade (60%-100%). Cabe destacar tamén que máis do 85% das publicacións que refiren datos para calcular o VPP mostraron un valor inferior ao 20% e os VPP oscilaron entre 1,93% e 25,0%. Nos programas autonómicos o VPP superou o 20% en 4 dos 5 CC.AA., destacándose un VPP de 10,46% en Madrid. A porcentaxe global de falsos positivos (FP) foi de 0,05% nos estudos incluídos. Un dos aspectos que se destacou como posible factor que inflúe sobre a elevada identificación de FP foi a transferencia de carnitina ao feto na etapa intrauterina. Desta forma, tras o parto, os niveis de carnitina e de C0 do RN están influenciados polos da nai. Só 10 das publicacións incluídas informaron os casos maternos de CUD; nunha delas representaron o 33% dos FP. Na Comunidade de Andalucía (programa oriental) os casos maternos representaron o 25% dos FP. Os programas incluídos presentaron variabilidade en canto a como considerar aos heterocigotas ao realizar a análise xenética, aspecto que é destacado nun recente informe realizado polo *UK National Screening Committee*. O tratamento para a CUD preséntase como un tratamento seguro, con escasos efectos secundarios, unicamente a altas doses de L-carnitina. A CUD parece responder favorablemente o tratamento, evitando os síntomas se se instaura precozmente e remitindo as posibles manifestacións clínicas. Ata nun 90% dos casos poden mellorar e remiten os síntomas clínicos ao iniciar o tratamento. Nalgúns estudos hase visto que os síntomas reaparecen tras abandonar o tratamento, e tamén se reportaron falecementos por mor da discontinuación do tratamento indicado. No caso dos programas das CC.AA., os casos identificados foron todos asintomáticos e cunha boa evolución. A evidencia deixa incertezas respecto diso de se a instauración do tratamento en fase de latencia é máis efectiva que na fase sintomática. En concreto, só dous das publicacións incluídas rexistraron o número de RN que presentaron síntomas ao diagnóstico, representando o 2,1% dos casos. Outra das publicacións incluídas reportou tres falecementos debido ao abandono do tratamento.

Deficiencia de acil-CoA deshidroxenasa de cadea moi longa (VLCADD): está causada por mutacións no xene *ACADVL* (17p13.1), situado no cromosoma 17. É de tipo autosómica recesiva. A mutación neste xene afecta a función da encima acil-CoA deshidroxenasa de ácidos graxos de cadea moi longa (VLCAD). A VLCAD cataliza o paso inicial da beta-oxidación de ácidos graxos cunha lonxitude de cadea de entre 14 a 20 carbonos. Ao ser a primeira encima controla un punto crítico da cadea respiratoria de electróns e tamén proporciona unha vía que permite a produción de corpos cetónicos. Isto produce que, en situacións de descompensación metabólica, acumúlense os ácidos e os seus derivados conxugados coa carnitina (acilcarnitinas) e acedos dicarboxílicos en sangue e ouriños. O diagnóstico confirmárase se se identifican na análise xenética dúas variantes patoxénicas (“*biallelic pathogenic variants*”) nos cromosomas do xene *ACADVL*, non así, se se identifica unha soa variante patoxénica ou ningunha delas que sexa considerada patoxénica. Neste punto, non existe un consenso tendo en conta existen estudos onde se consideran aos heterocigotas como portadores non enfermos. Tendo en conta que

recentemente o “*Clinical Genome Resource*” propuxo a clasificación dos heterocigotas como variantes benignas, a unificación do criterio diagnóstico é esencial. No caso do cribado dos programas das CC.AA., o obxecto do mesmo é a identificación de variantes homocigotas. A relación entre o xenotipo e o fenotipo presenta incertezas, xa que, postúlase que a actividade da encima podería manterse de forma residual, asociándose coas formas de presentación máis leves. Aínda así, a información respecto diso é escasa e heteroxénea. Identifícanse tres fenotipos os cales se definen segundo os síntomas e signos así como a idade de inicio: forma neonatal (grave, miopática con fallo multiorgánico), representa preto do 50% dos casos sintomáticos e é a máis severa; forma infantil (moderada, hepática con hipoglucemia hipocetósica) que se observa en máis dun 30% dos casos sintomáticos e forma adolescente ou adulta (miopática tardía), que adoitan manterse asintomáticos ou presentar síntomas leves reversibles co tratamento. Respecto ao cribado de VLCADD nas publicacións incluídas, utilizouse como marcador primario a elevación de C14:1, aínda que algúns programas de cribado utilizaron outros marcadores adicionais. A idade de toma de mostra foi similar en todos os programas, idealmente entre o terceiro e cuarto día de vida. O limiar de corte oscilou entre 0,35 e 0,80 $\mu\text{mol/L}$, considerándose positivos os valores que superaron eses valores. É destacable que a maioría dos programas incluídos nesta revisión non incluíron todos os datos para avaliar a validez diagnóstica. A calidade da evidencia valorada segundo GRADE foi moi baixa. A sensibilidade só púidose estimar en seis das 16 publicacións incluídas, sendo próxima ao 100% en todos eles. Unha publicación presentou unha sensibilidade entre o 50% e 58%, debido á identificación de falsos negativos (FN). A variabilidade na sensibilidade neste programa debeuse á utilización e comparación entre dous marcadores e con dous puntos de corte diferentes. A especificidade, púidose determinar en sete das 16 publicacións incluídas, superando o 99,9% en todas elas. O VPP variou entre o 8,0% e o 54,5% (dato procedente de 11 publicacións). O 63% destas publicacións presentaron valores favorables de VPP (superiores ao 20%); reportáronse tres publicacións onde o VPP oscila entre o 8 e 9% debido a unha elevada identificación de FP (> 100 casos). Os programas das CC.AA. presentaron VPP do 75%, fóra da Comunidade de Madrid onde o mesmo foi de 7,69% destacándose a identificación de FP. Identificáronse estudos nos que consta que, coa introdución do tratamento, todos os casos permanecerían asintomáticos. De todos os xeitos, descoñécese cantos pacientes desenvolvesen clínica se o cribado neonatal non se realizou e instaurado o tratamento precozmente. Identificáronse estudos que, a pesar da instauración do tratamento, presentáronse síntomas miopáticos e rabdomiólisis. Ningunha das publicacións incluídas nesta revisión, reportou a evolución dos casos respecto ao tratamento. Nesta revisión, dous estudos achegaron información sobre o estado de saúde dos RN no momento do diagnóstico. Un estudo informou un caso sintomático ao diagnóstico que remitiu co tratamento. O RN presentou síntomas ao primeiro día de vida, mentres que o diagnóstico confirmouse ao día 6. O outro estudo soamente informou un caso sintomático ao momento do cribado sen realizar máis especificacións. Doutra banda, outro estudo, notificou un 65% de casos que reportaron síntomas durante un seguimento dun ano, onde 3 deles falecen, un deles aos 2 días de vida por morte súbita. En 5 estudos informouse que non existiron casos sintomáticos, mentres que en 8 estudos non constou información respecto diso. Respecto a os programas das CC.AA., só detectouse un caso sintomático ao diagnóstico, previo a recibir o resultado do cribado. No mesmo programa, refírense 2 casos que evolucionaron a unha cardiopatía,

pero cun bo control; e un caso de morte súbita ás 48 h de vida. Para o resto dos casos e nos diferentes programas, a evolución foi normal e boa.

Conclusións

- A evidencia sobre a efectividade dos programas de cribado de CUD e VLCADD avaliados nesta revisión é de moi baixa calidade segundo GRADE e presenta risco de sesgo segundo QUADAS-2.
- Na CUD, a evidencia dispoñible é insuficiente para establecer o balance beneficio-risco. Non se identifica unha clara relación fenotipo-xenotipo. Destaca o elevado número de FP, que poderían ser debidos, en parte, á identificación de casos maternos de CUD. Non existe un claro consenso respecto a se a instauración do tratamento de forma precoz é máis efectiva, debido a que se descoñece cantos casos presentarían síntomas de non ser identificados polo cribado e descoñécense os efectos do tratamento a longo prazo. Así mesmo, a evidencia indirecta parece favorable.
- Na VLCADD, a evidencia dispoñible é insuficiente para establecer o balance beneficio-risco. A actividade da encima debe ser un aspecto para ter en conta, debido a que se postulan diferenzas nos fenotipos de presentación tendo en conta se existe unha actividade residual e a relación da mesma coa mutación presente. Non existe consenso sobre como considerar as mutacións heterocigotas, o cal inflúe na clasificación dos VP e FP. Identifícanse dous casos sintomáticos previos ao diagnóstico. Tampouco se identifica consenso respecto a os beneficios do tratamento, tendo en conta a escasa evidencia dispoñible, así como o reporte de estudos nos cales se identifican síntomas a pesar de instaurarse o tratamento.

Summary

Introduction: The aim of newborn screening programs is the early identification and treatment of treatable congenital diseases, in order to reduce morbidity and mortality and possible associated complications and/or disabilities. The programs must guarantee access to all newborns (NB). The National Health System (NHS) has a national newborn screening program that includes various pathologies. However, for the inclusion of a new disease, the degree of compliance with the essential criteria established in the “Framework Document on Population Screening” must be assessed. The previous evaluation performed in 2015 of primary carnitine deficiency (CUD) and very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD), showed certain uncertainties in the fulfillment of some criteria so they were not included in the program. However, now that 10 years have passed, there is a need to analyze the new evidence available regarding the clinical effectiveness of these screenings in terms of improving survival and quality of life of people affected by these diseases.

Objectives: The main objective of this report is to evaluate the effectiveness and safety of neonatal screening for Primary Carnitine Deficiency (CUD) and Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (VLCADD) by tandem mass spectrometry (MS/MS).

Methods: A systematic review of the scientific literature was carried out in the main biomedical databases, updating the previous report, starting from the time limit of 2014 until 2023 in the following databases: International HTA database, Embase and Medline (Ovid), Web of Science (Clarivate), Epistemonikos, Cochrane Library, NICE, CADTH and G-I-N.

The search was performed in a stepwise fashion. Firstly, a search was used to locate systematic reviews and evaluation reports in order to update them if they met the established inclusion and quality criteria. Secondly, we proceeded to search for primary studies that answered the research question. To complete the process, official and governmental websites were reviewed to gather information on the different programs implemented both nationally and internationally, and the literature cited in the included studies was reviewed manually.

Two reviewers independently and blindly selected the articles, following previously established selection criteria and using the Covidence tool. Possible discrepancies were resolved by a third reviewer. Data extraction was performed in a predefined extraction table specifically designed to cover the relevant aspects of the study, using the Covidence tool. The information was then entered into evidence tables that were appended to the report. The quality of the evidence was assessed with the QUADAS-2 tool and the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology was used to classify the overall quality of the evidence (at the outcome level).

We also included the results of the programs of the Autonomous Communities (AC) that provided data on the performance of their respective programs.

Results and discussion: the search yielded a total of 1064 references, of which 373 were duplicates. Forty-nine publications were considered for full-text reading. Through the search of institutional web pages, 8 additional government reports with data on screening tests were identified; 4 were included of which 3 provided information on CUD and 4 on VLCADD. Finally, 28 publications were selected that met the established selection criteria, of which 22 included CUD and 16 included VLCADD.

The screening test consists of taking a paper-impregnated dried blood sample for tandem mass spectrometry (MS/MS). Sample collection is simple and safe, while the analytical process requires the establishment of disease-specific markers and cut-off points. In the included programs, variability was observed in the algorithms used regarding whether or not to perform a second MS/MS screening test, prior to the confirmatory test. The acceptability of screening programs for endocrine-metabolic diseases (EEM) is very high. In the programs included, a participation rate of over 90% was always reported. Simple and safe sampling facilitates participation.

Primary carnitine deficiency (CUD): is an autosomal recessive disease caused by a mutation in the *SLC22A5* gene, which encodes the high-affinity carnitine transporter OCTN2. As a consequence, the function of the OCTN2 transporter is altered, causing a reduction in carnitine transport and preventing carnitine from entering the cell through the cell membrane. As a consequence, the urinary excretion of carnitine is increased and its plasma level and intracellular concentration are reduced, ultimately affecting the oxidation of fatty acids. The criterion for diagnosis is the identification of a mutation in the *SLC22A5* gene and/or a reduction of carnitine transport in fibroblasts (<20% of normal). There are three forms of presentation: neonatal/infancy form with metabolic (hepatic) presentation; late/infancy form with myopathic (cardiac) presentation; and adult presentation. The spectrum of clinical signs and symptoms is broad and will depend on the age of presentation in relation to the phenotype present. Approximately half of the cases of clinical identification present neonatally (between 3 months and 2 years of age) manifesting mainly with hepatomegaly and hypoketotic hypoglycemia and the other half of the cases are associated with early childhood presentation. The remaining percentage are identified in adulthood and are usually asymptomatic or have mild symptoms such as weakness and fatigue. Women have been identified in the postpartum period through neonatal screening on the basis of low levels of carnitine in neonates, consequently diagnosed with CUD. Regarding CUD screening, the age of sampling was a fairly homogeneous aspect. All the programs included in this review and the programs of the AC used free carnitine (C0) as the primary marker, although there was great variability in the cut-off points, ranging from a lower value of 4.0 $\mu\text{mol/L}$ to 9.5 $\mu\text{mol/L}$. The results should be taken with caution, because most of the programs included in this review did not provide data to assess diagnostic validity. A verification of negative results was only performed in seven programs and, therefore, it was only possible to calculate the sensitivity of the test in these programs. In five of these, the sensitivity was greater than 94% and in the remaining two the sensitivity was 60% and 80%. It was only possible to calculate the specificity of the screening test in six of the programs, for which it took values of 99.9%. The quality of the GRADE evidence was very low due to the high risk of bias and variability in sensitivity results (60%-100%). It should also be

noted that more than 85% of the publications referring data to calculate PPV showed a value lower than 20% and PPVs ranged from 1.93% to 25.0%. In the regional programs, PPV exceeded 20% in 4 of the 5 AC. In the regional programs, the PPV exceeded 20% in 4 of the 5 AC, with a PPV of 10.46% in Madrid. The overall false positive rate (FP) was 0.05% in the included studies. One of the aspects that stood out as a possible factor influencing the high identification of FP was the transfer of carnitine to the fetus in the intrauterine stage. Thus, after delivery, the levels of carnitine and C0 of the NB are influenced by those of the mother. Only 10 of the included publications reported maternal cases of CUD; in one of them they accounted for 33% of the FPs. In the Community of Andalusia (eastern program) maternal cases accounted for 25% of the FPs. The included programs presented variability in how to consider heterozygotes when performing the genetic analysis, an aspect that is highlighted in a recent report by the UK National Screening Committee. Treatment for CUD is presented as a safe treatment, with few side effects, only at high doses of L-carnitine. CUD appears to respond favorably to treatment, avoiding symptoms if started early and remitting possible clinical manifestations. Up to 90% of cases may improve and clinical symptoms remit upon initiation of treatment. In some studies, it has been seen that symptoms reappear after discontinuation of treatment, and deaths have also been reported due to discontinuation of the indicated treatment. In the case of the programs of the AC, the cases identified were all asymptomatic and with a good evolution. The evidence leaves uncertainties as to whether the establishment of treatment in the latency phase is more effective than in the symptomatic phase. Specifically, only two of the included publications recorded the number of NBs presenting symptoms at diagnosis, representing 2.1% of the cases. Another of the included publications reported three deaths due to treatment abandonment.

Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD): is caused by mutations in the *ACADVL* gene (17p13.1), located on chromosome 17. It is autosomal recessive. The mutation in this gene affects the function of the enzyme acyl-CoA dehydrogenase of very long chain fatty acids (VLCAD). VLCAD catalyzes the initial step of beta-oxidation of fatty acids with a chain length of between 14 to 20 carbons. As the first enzyme it controls a critical point in the electron respiratory chain and also provides a pathway that allows the production of ketone bodies. This results in the accumulation of acids and their conjugated derivatives with carnitine (acylcarnitines) and dicarboxylic acids in blood and urine in situations of metabolic decompensation. The diagnosis will be confirmed if two biallelic pathogenic variants in the chromosomes of the *ACADVL* gene are identified in the genetic analysis, but not if only one pathogenic variant or none of them are considered pathogenic. On this point, there is no consensus considering that there are studies where heterozygotes are considered as non-diseased carriers. Considering that the Clinical Genome Resource has recently proposed the classification of heterozygotes as benign variants, the unification of diagnostic criteria is essential. In the case of the screening programs of the AC, the aim of the screening is the identification of homozygous variants. The relationship between genotype and phenotype is uncertain, since it is postulated that the activity of the enzyme could remain residual, being associated with milder forms of presentation. Even so, the information on this subject is scarce and heterogeneous. Three phenotypes are identified which are defined according to symptoms and signs as well as

age of onset: neonatal form (severe, myopathic with multiorgan failure), which represents about 50% of symptomatic cases and is the most severe; infantile form (moderate, hepatic with hypoketotic hypoglycemia) which is observed in more than 30% of symptomatic cases and adolescent or adult form (late myopathic), which usually remain asymptomatic or present mild symptoms reversible with treatment. Regarding VLCADD screening in the included publications, C14:1 elevation was used as the primary marker, although some screening programs used other additional markers. The age of sampling was similar in all programs, ideally between the third and fourth day of life. The cutoff threshold ranged from 0.35 to 0.80 $\mu\text{mol/L}$, with values above these values being considered positive. It is noteworthy that most of the programs included in this review did not include all the data to assess diagnostic validity. The quality of the evidence assessed according to GRADE was very low. Sensitivity could only be estimated in six of the 16 publications included, being close to 100% in all of them. One publication presented a sensitivity between 50% and 58%, due to the identification of false negatives (FN). The variability in sensitivity in this program was due to the use and comparison between two markers and with two different cut-off points. Specificity could be determined in seven of the 16 publications included, exceeding 99.9% in all of them. The PPV ranged from 8.0% to 54.5% (data from 11 publications). Sixty-three percent of these publications had favorable PPV values (greater than 20%); three publications were reported where the PPV ranged between 8 and 9% due to a high identification of FP (>100 cases). The programs of the AC presented PPV of 75%, with the exception of the Community of Madrid, where the PPV was 7.69%, highlighting the identification of FP. Studies were identified in which it was found that, with the introduction of treatment, all cases would remain asymptomatic. However, it is not known how many patients would have developed clinical symptoms if neonatal screening had not been performed and treatment had not been instituted early. Studies have been identified in which, despite treatment, myopathic symptoms and rhabdomyolysis occurred. None of the publications included in this review reported the evolution of the cases with respect to treatment. In this review, two studies provided information on the health status of the NBs at the time of diagnosis. One study reported a symptomatic case at diagnosis that remitted with treatment. The NB was symptomatic on the first day of life, while the diagnosis was confirmed on day 6. The other study reported only one symptomatic case at screening without further specification. On the other hand, another study reported 65% of cases reporting symptoms during a one-year follow-up, where 3 of them died, one of them at 2 days of life due to sudden death. In 5 studies it was reported that there were no symptomatic cases, while in 8 studies there was no information in this regard. With respect to the programs of the AC, only one symptomatic case was detected at diagnosis, prior to receiving the screening result. In the same program, 2 cases were reported that progressed to heart disease, but with good control; and 1 case of sudden death at 48 h of life. For the rest of the cases and in the different programs, the evolution was normal and good.

Conclusions

- The evidence on the effectiveness of CUD and VLCADD screening programs evaluated in this review is of very low quality according to GRADE and presents risk of bias according to QUADAS-2.
- In CUD, the available evidence is insufficient to establish the benefit-risk balance. No clear phenotype-genotype relationship is identified. The high number of FPs is noteworthy, which could be due, in part, to the identification of maternal cases of CUD. There is no clear consensus as to whether early initiation of treatment is more effective, because it is not known how many cases would present symptoms if not identified by screening and the long-term effects of treatment are unknown. Also, the indirect evidence seems favorable.
- In VLCADD, the available evidence is insufficient to establish the benefit-risk balance. The activity of the enzyme should be an aspect to take into account, because differences in the phenotypes of presentation are postulated taking into account whether there is residual activity and the relationship of the activity with the mutation present. There is no consensus on how to consider heterozygous mutations, which influences the classification of VP and FP. Two symptomatic cases prior to diagnosis are identified. There is also no consensus on the benefits of treatment, taking into account the scarce evidence available, as well as the report of studies in which symptoms are identified despite treatment.

Justificación

El Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud (SNS) y el procedimiento para su actualización, recoge que para la oportuna actualización de la cartera común de servicios se tendrá en cuenta la seguridad, eficacia, eficiencia, efectividad y utilidad terapéutica de las tecnologías, técnicas y procedimientos, así como las ventajas y alternativas asistenciales y el impacto económico y organizativo, entre otras (1, 2).

En relación con los programas de cribados poblacionales, la inclusión de una enfermedad en un programa de cribado debe guiarse por los criterios establecidos en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” (3) elaborado por el Grupo de Trabajo de la Ponencia de Cribado dependiente de la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS). La evaluación debe realizarse analizando de forma crítica la evidencia científica sobre los beneficios y riesgos en salud y los estudios de coste-efectividad. Además, la información derivada de los programas de cribado implementados por las Comunidades y Ciudades Autónomas en sus carteras complementarias puede ser de utilidad para evaluar el previsible impacto en el SNS.

Dentro del marco de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS) se han evaluado hasta la actualidad 17 enfermedades endocrino-metabólicas (EEM). En 2014, a partir de los informes elaborados por la RedETS, el Ministerio de Sanidad, mediante Orden 2065/2014 del 31 de octubre, actualizó el Programa de cribado neonatal (PCN) del SNS en la cartera común, e incluyó siete enfermedades que contaban con evidencia sobre su eficacia clínica y coste-efectividad: fenilcetonuria, hipotiroidismo congénito, fibrosis quística, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, acidemia glutárica tipo I y anemia falciforme. Posteriormente, mediante la Orden SND/606/2024, de 13 de junio, se incorporan al PCN otras cuatro EEM (homocistinuria, enfermedad de jarabe de arce, deficiencia de biotinidasa e hiperplasia suprarrenal congénita) evaluadas a nivel de la RedETS (4).

Entre aquellas EEM evaluadas, pero no incluidas en la cartera común del SNS, se encontraban el déficit primario de carnitina (CUD por sus siglas en inglés, *carnitine uptake deficiency*) y la deficiencia de acil CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD por sus siglas en inglés, *very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency*). Los resultados previos de su evaluación en 2015 fueron inciertos en el cumplimiento de algunos de los criterios esenciales para su implantación en la cartera común de servicios del SNS. Se denotaron incertidumbres respecto a la validez y fiabilidad de la prueba de cribado, la eficacia del cribado y la administración del tratamiento en fase de latencia. Además, específicamente para la CUD se plantearon dudas sobre la historia natural de la enfermedad, y para la VLCADD sobre la heterogeneidad de la prueba (5).

En 2023, el cribado de VLCADD se realizó, a nivel nacional, en 11 de las 17 CC.AA. y en las dos Ciudades Autónomas (CiA) dentro de sus respectivas carteras complementarias

(Andalucía, Aragón, Canarias, Castilla la Mancha, Cataluña, Comunidad Foral de Navarra, Extremadura, Galicia, La Rioja, Comunidad de Madrid, Región de Murcia, Ceuta y Melilla). Respecto a la CUD, se incluye también en la Comunidad Valenciana (dato proporcionado por la Unidad de Programas de Cribado del Ministerio de Sanidad). Actualmente en España, todas las CC.AA. cuentan con la tecnología necesaria para realizar estos cribados (espectrometría de masas en tándem, MS/MS). A la vista de ello, y de que se ha generado evidencia científica adicional en estos últimos 9 años, surge la necesidad de actualizar la evaluación previa para contar con información actualizada para la toma de decisiones sobre su posible incorporación al PCN del SNS. Para ello, se tomará como punto de partida el informe previo realizado por Avalia-t en 2015 (5), y se incorporará en el análisis aquellos datos aportados por las CC.AA. que incluyen el cribado de la CUD y la VLCADD en sus carteras complementarias. Dichos datos serán facilitados por la Unidad de Programas de Cribado de la Subdirección General de Promoción, Prevención y Equidad en Salud del Ministerio de Sanidad, a través de la información registrada en el Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal (SICN) por las respectivas CC.AA. (6). La evaluación del impacto económico se llevará a cabo a partir de los informes previos del SECS (7,8).

La siguiente actualización se realiza a petición de la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud del Ministerio de Sanidad. Su objetivo es actualizar la evidencia existente sobre la efectividad clínica y seguridad del cribado neonatal de la Deficiencia Primaria de Carnitina (CUD) y la Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) para reevaluar el cumplimiento de los criterios para su inclusión en el programa de cribado neonatal de la cartera común de servicios del SNS.

1. Alcance y objetivo

1.1. Alcance

Este documento tratará de responder a las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del cribado neonatal de la Deficiencia Primaria de Carnitina (CUD) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestra de sangre seca obtenida al nacer?
2. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del cribado neonatal de la Deficiencia de acil CoA-Deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestra de sangre seca obtenida al nacer?
3. ¿El cribado neonatal de la Deficiencia Primaria de Carnitina (CUD) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) cumple con los criterios esenciales del SNS para ser incluido en el Programa de Cribado Neonatal del SNS?
4. ¿El cribado neonatal de la Deficiencia de acil CoA-Deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) cumple con los criterios esenciales del SNS para ser incluido en el Programa de Cribado Neonatal del SNS?

Se realizará una actualización parcial del informe de evaluación realizado por Avalia-t en 2015 (5), centrado en el Déficit primario de Carnitina (CUD) y en la Deficiencia de acil CoA-Deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) en la que se incorporarán los datos facilitados por las CC.AA. y CiA. que actualmente realizan el cribado de ambas EEM, a través de la información proporcionada por los miembros de los Grupos de Trabajo de Programa de cribado neonatal dependiente de la Ponencia de cribado poblacional. Se abordarán específicamente los siguientes apartados:

- Programas de cribado neonatal que detectan Déficit primario de Carnitina (CUD) y Deficiencia de acil CoA-Deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) en muestra de sangre seca impregnada en papel obtenida al nacer.
- Estrategias de cribado utilizadas a nivel nacional e internacional, en términos de algoritmos o protocolos de cribado, de verificación y/o umbrales de corte; validez diagnóstica o rendimiento de la prueba de cribado en términos de sensibilidad (Sens), especificidad (Esp), falsos positivos (FP), falsos negativos (FN) y valores predictivos positivo y negativo (VPP, VPN); beneficios potenciales del programa en base a su efectividad sobre la reducción de la morbimortalidad.
- Análisis del resultado de los programas de cribado neonatal de las CC.AA. y CiA que incluyen el cribado de CUD y VLCADD en sus carteras complementarias.

- Reevaluación del cumplimiento de los criterios esenciales para la implantación de programas de cribado poblacionales recogidos en el Documento Marco sobre Cribado Poblacional de acuerdo a la nueva evidencia disponible, que sirva de base para valorar su posible inclusión en el PCN de la Cartera Común de Servicios del SNS.
- Se abordarán aspectos relacionados con la epidemiología de la enfermedad, características clínicas, morbilidad, pronóstico o eficacia del tratamiento (precoz versus tardío) necesarios para tratar de solventar las incertidumbres encontradas en el informe previo.
- Los aspectos económicos se abordarán mediante revisión de dos informes de coste-efectividad realizados por SESCO (7, 8).
- Se excluirán específicamente los programas de cribado selectivo y el diagnóstico prenatal. Por otra parte, el análisis de los resultados se realizará teniendo en cuenta la perspectiva del SNS.

El presente informe está dirigido tanto a profesionales sanitarios de los programas de cribado, como a la Ponencia de Cribado Poblacional y a la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud.

1.2. Objetivos

El objetivo principal de este informe es determinar la efectividad y seguridad del cribado neonatal del Déficit primario de Carnitina (CUD) y la Deficiencia de acil CoA-Deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) y valorar en qué grado cumplen los requisitos para la implantación de programas de cribado en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Actualización del informe de evaluación previo sobre efectividad clínica del cribado neonatal del Déficit primario de Carnitina (CUD) y la Deficiencia de acil CoA-Deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) utilizando como prueba de cribado la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) comparado con la estrategia de no cribado o diagnóstico clínico habitual.
2. Evaluación del balance riesgo-beneficio del cribado neonatal del Déficit primario de Carnitina (CUD) y la Deficiencia de acil CoA-Deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD).
3. Reevaluación del cumplimiento de los criterios esenciales para la implantación de programas de cribado poblacionales recogidos en el Documento Marco sobre Cribado Poblacional.

2. Metodología

2.1. Pregunta de investigación

Para dar respuesta a los objetivos planteados se definieron las siguientes preguntas de investigación:

PREGUNTA 1: ¿Cuál es la seguridad y efectividad clínica del cribado neonatal del Déficit primario de carnitina (CUD) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) comparado con la estrategia de no cribado o diagnóstico clínico habitual?

PREGUNTA 2: ¿Cuál es la seguridad y efectividad clínica del cribado neonatal de la deficiencia de acil CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) comparado con la estrategia de no cribado o diagnóstico clínico habitual?

PREGUNTA 3: ¿El cribado neonatal del Déficit primario de carnitina (CUD) y de la deficiencia de acil CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) cumple con los requisitos establecidos para la implantación de programas de cribado poblacional en el SNS?

A continuación, en la tabla 1, se presentan las preguntas de investigación con formato PICOD (población, intervención, comparador, medidas de resultado y diseño de estudios), que serán los que definan los criterios de inclusión y exclusión de los estudios:

Tabla 1. Pregunta de investigación (PICOD)

Descripción	Alcance
Población	Recién nacidos vivos
Intervención	PICO 1: cribado neonatal del Déficit primario de Carnitina (CUD) (CIE-10: E71.3) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS). PICO 2: cribado neonatal de la Deficiencia de acil CoA-Deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) (CIE-10: E71.3) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
Comparación	No cribado, diagnóstico clínico
Resultados	<u>Efectividad</u> : tasa de detección; validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad y valores predictivos), reducción de la morbimortalidad a corto y largo plazo (número necesario a cribar para evitar una muerte, NNC). <u>Seguridad</u> : falsos positivos y negativos; sobrediagnóstico.
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas y meta-análisis (RS/MA), ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA); estudios prospectivos controlados y estudios observacionales prospectivos no controlados; también serán objeto de inclusión los informes sobre programas nacionales de cribado con una cobertura poblacional >90%. Serán objeto de exclusión los estudios que realicen un cribado selectivo (pacientes con sospecha clínica), estudios de un solo caso o revisiones narrativas.

Abreviaturas: CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª edición; CUD: deficiencia primaria de carnitina; ECA: ensayo clínico aleatorizado; RS/MS: revisión sistemática y metanálisis; VLCADD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga.
Fuente: elaboración propia.

2.2. Búsqueda bibliográfica

Con el objetivo de dar respuesta a las preguntas de investigación, se utilizó como punto de partida el informe de evaluación realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t de ACIS en 2015 (5). Se procedió a la actualización de las estrategias de búsqueda bibliográfica incluidas en dicho informe, teniendo en cuenta el límite temporal utilizado (desde 2014 hasta la actualidad). Las bases de datos (generales y específicas) y repositorios de literatura científica consultadas fueron: *International HTA database*, *Web of Science*, *Core collection (Clarivate Analytics, Suscripción Fecyt)*, *Cochrane library (Wiley)*, *Epistemonikos*, *Embase* y *Medline (Ovid)*, *Guidelines International Network (G-I-N)*.

Se realizaron dos estrategias de búsqueda específicas: una centrada en la epidemiología de la enfermedad (cuyos apartados se abordaron de forma narrativa) y otra centrada en los programas de cribado (abordaje sistemático). La búsqueda se realizó de manera escalonada: una primera búsqueda centrada en localizar revisiones sistemáticas (RS) e informes de evaluación y una segunda centrada en localizar estudios primarios. La primera búsqueda se realizó en septiembre de 2023 y la segunda en octubre de 2023. Las estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las bases de datos se presentan en el Anexo A. Dichas búsquedas fueron actualizadas mensualmente (hasta enero de 2024).

Para completar el proceso, se realizó una búsqueda manual específica en páginas web gubernamentales y páginas oficiales de sociedades y organizaciones científicas nacionales e internacionales para recabar información de los diferentes programas implementados tanto a nivel nacional como internacional y se realizó una búsqueda manual de la bibliografía citada en los estudios seleccionados.

Para el tratamiento de los resultados, se utilizó un gestor de referencias bibliográficas (EndNote 20.4.1), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

2.3. Selección de los estudios

El proceso de selección de estudios sobre la validez diagnóstica del cribado se realizó por pares, de manera independiente y ciega, con la herramienta *Covidence* y conforme a los criterios de inclusión/exclusión previamente establecidos en el protocolo del estudio que se detallan en la tabla 2.

Tabla 2. Criterios de selección de los estudios

Aspectos	Criterios de inclusión/exclusión
Población	Se <u>incluyeron</u> recién nacidos (RN) vivos Se <u>excluyeron</u> niños, adolescentes, adultos
Patología	Déficit primario de carnitina (CUD) Deficiencia de acil CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD)
Intervención	Se <u>incluyeron</u> estudios que realicen cribado neonatal (MS/MS u otras técnicas) Se <u>excluyeron</u> estudios que realicen cribado prenatal o cribado selectivo (pacientes con sospecha clínica)
Comparación	No cribado (diagnóstico clínico)

Aspectos	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño de estudios	Se <u>incluyeron</u> revisiones sistemáticas y metanálisis (RS/MA), estudios de pruebas diagnósticas, ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA), estudios prospectivos controlados y estudios prospectivos no controlado Se <u>excluyeron</u> estudios de un solo caso, o revisiones narrativas
Tipo de publicación	Se <u>incluyeron</u> informes de evaluación de tecnologías sanitarias, informes sobre programas nacionales y/o regionales de cribado con una cobertura poblacional >90%, artículos originales de investigación publicados en revistas con revisión por pares Se <u>excluyeron</u> artículos de opinión, cartas, editoriales y comunicaciones a congresos
Medidas de resultado	Tasa de detección, validez diagnóstica de la prueba de cribado (Sen, Esp, VPP, VPN), mortalidad, daños derivados del cribado (FP, FN, sobrediagnóstico), aceptabilidad y calidad de vida
Periodo	Desde 2014 hasta la actualidad
Idioma	Se <u>incluyeron</u> estudios en castellano e inglés
Abreviaturas: FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; MS/MS: espectrometría de masas en tándem; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo. Fuente: elaboración propia.	

La selección se realizó de manera escalonada, evaluando en primer lugar los resultados en base al título y resumen, para posteriormente realizar la lectura a texto completo de los documentos considerados relevantes y proceder a la selección definitiva. En caso de no disponer de resumen, se leyó a texto completo. El cribado de los estudios se realizó en función de su diseño, analizando en primer lugar los informes de evaluación y revisiones sistemáticas, con el objetivo de identificar documentos de buena calidad metodológica que cubriesen el objetivo fijado en este informe y proceder a su actualización. En caso contrario, se utilizaron como fuente de identificación de estudios primarios. Tras la lectura de los títulos y resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda, se procedió a la lectura a texto completo de los estudios potencialmente relevantes para proceder a la selección definitiva. Las discrepancias fueron resueltas por una tercera investigadora. Todo este proceso se representó gráficamente a través de un diagrama de flujo conforme a la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*).

Para localizar los resultados FN de un programa de cribado, un aspecto de especial importancia es el seguimiento a largo plazo de los pacientes, por lo que fueron objeto de inclusión aquellos estudios que realicen un análisis retrospectivo de los datos siempre que su recogida fuese prospectiva.

2.4. Evaluación de la calidad y del riesgo de sesgo

La valoración de la calidad de la evidencia se realizó por pares, de manera independiente y ciega, resolviendo por consenso las posibles discrepancias, y en caso necesario, con la ayuda de una tercera investigadora.

La calidad de la evidencia (a nivel de estudio) se valoró empleando las escalas específicas para cada tipo de estudio siguiendo las recomendaciones de la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias” desarrollada dentro de la línea de trabajos metodológicos de la RedETS, aplicando el instrumento AGREE II para las guías de práctica clínica, la herramienta AMSTAR-2 para las revisiones sistemáticas (9), la QUADAS-2 para los estudios de eficacia diagnóstica (10),

la RoB (Risk of Bias) para los ECAs (11) y la ROBINS-I para los estudios de intervención no aleatorizados (12). El riesgo de sesgo se clasificó como alto o bajo.

Para clasificar la calidad global de la evidencia (a nivel de desenlace) se utilizó la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (13). En general, la certidumbre se evaluó a nivel de desenlace clínico (alta, moderada, baja y muy baja).

2.5. Extracción y síntesis de los resultados

La extracción de los datos fue realizada de forma sistemática por dos investigadoras y de forma independiente, resolviendo una tercera investigadora las posibles discrepancias. Las tablas de extracción fueron realizadas con la herramienta *Covidence*, predefinidas y diseñadas específicamente para cubrir todos los aspectos relevantes del estudio. Toda esta información se volcó en tablas de evidencia que se incluyeron en el apartado de anexos (Anexo B).

Los estudios que aportaron información únicamente de la epidemiología de la enfermedad, morbi-mortalidad, pronóstico y tratamiento fueron resumidos de forma cualitativa pero no se incluyeron en las tablas de evidencia.

Se realizó una síntesis narrativa por desenlaces clínicos con tabulación de resultados y utilizando la metodología GRADE. Todas las variables seleccionadas fueron consideradas de importancia crítica.

2.6. Desviaciones del protocolo

No se realizó ninguna desviación del protocolo.

2.7. Actualización de la evidencia del informe previo

En el informe previo de evaluación (5) se concluyó que la CUD cumplía 9 de los criterios esenciales para ser implantados en el PCN en el SNS y la VLCADD 10 (tabla 3). Para evitar repeticiones se realizó un resumen de las características de la enfermedad (epidemiología, características clínicas, mortalidad y morbilidad, diagnóstico y tratamiento), prestando especial atención a aquellos aspectos relacionados con los requisitos que mostraron un cumplimiento incierto o dudoso, y a continuación, se presentó la nueva evidencia referente a los programas de cribado.

Tabla 3. Cumplimiento previo de los criterios de implantación de la CUD y VLCADD

Criterio de implantación programa cribado SNS		Cumplimiento CUD	Cumplimiento VLCADD
Enfermedad	1. Problema importante de salud	Sí	Sí
	2. Historia natural bien definida	Parcial	Sí
	3. Periodo latencia	Sí	Sí
	4. Intervenciones prevención primaria	Sí	Sí
Prueba de cribado	5. Prueba simple y segura	Parcial	Parcial
	6. Prueba válida, fiable y eficiente	Parcial	Parcial
	7. Prueba aceptable	Sí	Sí
	8. Criterios selección de mutaciones	NA	NA
	9. Proceso diagnóstico y tratamiento	Sí	Sí
Tratamiento	10. Tratamiento efectivo en fase pre sintomática	Parcial	Parcial
	11. Atención sanitaria habitual optimizada	Sí	Sí
Programa de cribado	12. Eficacia en reducción riesgo mortalidad o morbilidad	Parcial	Parcial
	13. Beneficios superan riesgos	Parcial	Parcial
	14. Población diana definida	Sí	Sí
	15. Coste equilibrado	Sí	Sí
	16. Programa completo aceptable	Sí	Sí
	17. Evaluación y calidad resultados finales	Parcial	Parcial
	18. Programa factible dentro del SNS	Parcial	Parcial
<p>Abreviaturas: CUD: deficiencia primaria de carnitina; NA: no aplica; SNS: Sistema Nacional de Salud; VLCADD: deficiencia de Acil Co-A deshidrogenasa de cadena muy larga.</p> <p>Fuente: elaboración propia.</p>			

3. Deficiencia primaria de carnitina

Número ORPHA: 158

Sinónimos: Defecto del transportador de carnitina; defecto del transportador de carnitina de la membrana plasmática; deficiencia de captación de carnitina; CDSP; CUD; SPCD.

Prevalencia: 1/20.000 – 1/70.000

Herencia: autosómica recesiva

Edad de inicio: neonatal/infancia

CIE-10: E71.3

CIE-11: 5C52.00

OMIN: 212140

UMLS: C0342788

MESH: -

GARD: 5104

MedDRA: -

La CUD es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva caracterizada por un trastorno del ciclo y del transporte de la carnitina, que resulta en una defectuosa oxidación de los ácidos grasos. Clásicamente se caracteriza por miocardiopatía de aparición en la primera infancia, asociada a debilidad e hipotonía, convulsiones, coma hipoglucémico hipocetósico recurrente, hepatomegalia, transaminasas y creatinina quinasa elevadas (14-16).

3.1. Características de la enfermedad

3.1.1. Incidencia al nacimiento y prevalencia

Globalmente, la incidencia estimada es aproximadamente de 1 caso por cada 100.000 nacidos vivos (17). Según una revisión de los datos obtenidos de diferentes programas de cribado neonatal se han estimado las siguientes incidencias a nivel mundial: 1:348.333 para Australia y Nueva Zelanda; 1:121.609 para Norte América; 1:127912 para Europa, excluyendo Dinamarca, Groenlandia y las Islas Feroe, y 1:50.386 para Asia (18). No obstante, las incidencias difieren a nivel de los distintos países y regiones. En Australia, se ha encontrado que estas incidencias varían entre 1:37000 - 1:100.000 individuos identificados a través del cribado neonatal (16). Por otro lado, un estudio realizado en el período 2013-2016 en Nanjing (China) refiere una incidencia de 1:8.938 (19). La mayor incidencia se encuentra en las Islas Feroe, siendo de 1:300 (18). En España, en el período 2001-2016 se detectaron 25 casos de CUD mediante MS/MS, estimando una incidencia de un caso por cada 85.471 RN (20).

En cuanto a la prevalencia, según *Orphanet* se estima 1 caso por cada 20.000 – 70.000 RN en Europa y Estados Unidos (15), 1:40.000 en Japón y 1:120.000 en Australia (21). La mayor prevalencia se ha reportado en las Islas Feroe, donde sobre una muestra del 55% de su población (26.462 personas), se estimó una prevalencia de 1:297 personas. Se postula como principal motivo la lejanía geográfica del archipiélago, manteniéndolo asilado durante décadas y la frecuencia de consanguinidad (16, 22).

Debido a que un porcentaje de individuos afectados por la enfermedad pueden mantenerse asintomáticos durante toda la vida, y además que los individuos con presentaciones leves podrían haber sido infra diagnosticados, se estima que la prevalencia de la enfermedad en la población general podría ser mayor a la reportada (14). En España, la tasa de detección anual de CUD en 2021 fue de 1:35.234 (23).

3.1.2. Bases genéticas y moleculares de la Deficiencia primaria de carnitina

La CUD se produce por una mutación en el gen *SLC22A5*, que codifica el transportador de alta afinidad de la carnitina OCTN2. En consecuencia, la función del transportador OCTN2 se ve alterada. La proteína transportadora OCTN2 está formada por 557 aminoácidos. El gen *SLC22A5* se ubica en el cromosoma 5q31, está compuesto por 10 exones y tiene una longitud aproximada de 30Kb (14, 24, 25). Según *The Human Gene Mutation Database* se han identificado más de 100 mutaciones diferentes, predominando aquellas donde hay alguna delección de un aminoácido y siendo la más habitual la c.136C>T (p.P46S) (14, 26). Algunas mutaciones son específicas de ciertas etnias o zonas geográficas, aunque la mayoría solo se identifican entre los miembros de una misma familia y no se han reportado más de una vez (16). Hasta la actualidad, se han identificado las siguientes mutaciones en relación con una zona geográfica: p.W132X y p.S467C en Japón, p.R254X en China y p.N32S en las Islas Feroe (16).

La alteración del transportador OCTN2 produce una reducción en el transporte de la carnitina causando que la carnitina no ingrese a la célula, por lo que aumenta la excreción urinaria de carnitina y se reduce su nivel plasmático y concentración intracelular (14, 16, 24, 26). La carnitina es de especial importancia debido a que es necesaria para el transporte de ácidos grasos de cadena larga desde el citoplasma hacia la mitocondria para la beta-oxidación, la cual dará como producto final acetil-CoA. La carnitina procede fundamentalmente de la dieta (75%), aunque también es sintetizada de forma endógena en el hígado y el riñón a partir de los aminoácidos lisina y metionina (25%) (16). Como consecuencia de la reducción de los niveles de carnitina, la oxidación de los ácidos grasos resultará defectuosa (16, 24). En periodos de ayuno, donde los ácidos grasos son la principal fuente de energía la carnitina ocupa un rol destacable. Frente a la imposibilidad de utilizar los ácidos grasos de cadena larga, la glucosa se consume como única fuente de energía sin posibilidad de regeneración por gluconeogénesis resultando en una hipoglucemia. Adicionalmente, la grasa liberada por el tejido adiposo se acumulará en el hígado, músculo esquelético y corazón resultando en esteatosis hepática y miopatía lipídica (14-16, 21).

La CUD es una enfermedad genética de tipo autosómica recesiva, lo cual indica que los individuos heterocigotas deberían ser asintomáticos, siendo el objetivo prioritario del cribado la forma homocigota de la enfermedad. Actualmente, el *UK National Screening Committee* sugiere que ciertos individuos con mutaciones heterocigotas pueden presentar ciertos síntomas, postulando que la historia natural de la enfermedad requiere de más y nuevos estudios (27). De incorporarse al programa de cribado del SNS la enfermedad objeto del mismo sería la forma homocigota.

Aún no se ha identificado una clara relación entre el genotipo y las diferentes presentaciones fenotípicas (16, 25). El *UK National Screening Committee*, menciona que pacientes con el mismo tipo de mutación y pertenecientes a la misma familia, pueden tener diferentes presentaciones clínicas (27). Asimismo, algunas personas permanecen asintomáticas toda la vida por lo que es difícil determinar la prevalencia de los fenotipos (14). La severidad de las manifestaciones clínicas tampoco parece estar relacionada con los niveles plasmáticos de carnitina, de modo que se ha planteado una posible relación

con factores ambientales como niveles altos de estrés por múltiples infecciones (25, 28). En resumen, la falta de una clara relación entre el genotipo y el fenotipo indica que no podría predecirse el fenotipo y/o el pronóstico de los casos identificados mediante cribado neonatal, dejando abierta la posibilidad de que un número de casos puedan tener una forma asintomática de CUD que nunca presente forma clínica (27).

3.1.3. Historia natural y características de la enfermedad

La edad y forma de presentación es variable (27). La CUD se presenta clínicamente como pérdida urinaria de carnitina, disminución de sus niveles en sangre (0-8 $\mu\text{mol/L}$) y de los niveles intracelulares. La caída de los niveles intracelulares de carnitina produce una alteración en la oxidación de los ácidos grasos. Si la carnitina no es suplementada precozmente, puede manifestarse como una descompensación metabólica aguda en edades tempranas, una miopatía cardíaca o muerte súbita por arritmia. En la mayoría de los casos se acompaña también con hepatomegalia (16).

Se han identificado tres fenotipos diferentes:

I. Presentación metabólica (hepática): forma neonatal/lactante

Los niños que presentan la forma neonatal muestran episodios de descompensación metabólica como resultado de periodos de ayuno extenso o enfermedades comunes (infecciones respiratorias o gastroenteritis) (14, 21). Estos episodios se presentan entre los 3 meses y los 2 años de edad. Aproximadamente la mitad de los casos se caracterizan por este tipo de presentación fenotípica (14). Clínicamente, se caracterizan por presentar irritabilidad, letargia y hepatomegalia (21), hipoglucemia hipocetósica (hipoglucemia con niveles mínimos o nulos de cetonas en orina), hiperamonemia y transaminasas elevadas (21). Si la descompensación metabólica no se controla precozmente con glucosa intravenosa, puede evolucionar al coma y la muerte (16).

II. Presentación miopática (cardíaca): forma tardía/primera infancia

Alrededor de la otra mitad de los casos se asocia a este fenotipo. La edad media de presentación es entre los 2 y los 4 años (14, 29). Las manifestaciones miopáticas incluyen cardiomiopatía dilatada, debilidad del músculo esquelético y elevados niveles de creatinina quinasa (CK) (21). La muerte por fallo cardíaco puede ocurrir antes de establecer el diagnóstico, indicando que esta forma de presentación puede ser letal si no es tratada (14). Una revisión de casos informa que un 3,7% de los pacientes incluidos (n=23/621) experimentó un evento cardíaco, de los cuales el 1,3% (n=8) falleció por esa causa (30).

III. Presentación en la edad adulta

Los adultos con CUD son asintomáticos o presentan síntomas moderados como debilidad y fatiga (14). Se estima que aproximadamente el 3% de los pacientes diagnosticados clínicamente debuta en la edad adulta (30). Aun siendo asintomáticos, existe riesgo de muerte súbita debido a arritmias cardíacas (16). En este sentido, se han publicado al menos

8 casos donde se identifican hallazgos cardíacos como cardiomiopatía dilatada y arritmias relacionados con la presencia de CUD (30).

Finalmente, a través del cribado neonatal, se han identificado a mujeres con CUD en el período post parto a partir de los bajos niveles de carnitina de los RN. Una revisión de casos refiere haber identificado a 102 casos (16,4%; n=621) (30). Otros estudios indican que la mitad de las mujeres diagnosticadas a través del cribado neonatal refieren fatiga, mientras que la otra mitad serían asintomáticas (14, 21).

3.1.4. Diagnóstico

Ante la sospecha diagnóstica de CUD basada en el examen clínico por la presentación de síntomas compatibles con una EEM, se cuantifica el nivel de carnitina libre (C0) en sangre impregnada en papel mediante MS/MS (16, 27). También se tienen en cuenta los niveles de otras acilcarnitinas (C3, C16, C18:1) debido a que la falta de carnitina no permite su formación (16). En los pacientes afectados, el nivel plasmático de C0 es muy bajo y la excreción urinaria es elevada (absorción renal de carnitina <90%) (16, 24, 28). También se observa elevación de transaminasas hepáticas e hiperamonemia, y la cromatografía de ácidos grasos en orina no revela ninguna sustancia anormal (5).

Es necesario llevar a cabo pruebas diferenciales para descartar otras enfermedades o causas secundarias de déficit de C0 y acilcarnitinas:

- Defectos en la oxidación de los ácidos grasos: como la deficiencia de acil-CoA de cadena muy larga (VLCADD), de cadena media (MCADD), deficiencia de carnitina palmitotransferasa II o deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa.
- Acidemias orgánicas: como acidemia glutárica tipo I o la deficiencia de 3-metil crotonil-CoA carboxilasa.
- Déficit secundario de carnitina: puede ser debido a tratamiento farmacológico, desnutrición severa, hemodiálisis o disfunción tubular renal (síndrome de Fanconi), prematuridad o nutrición total parenteral prolongada sin administración de suplementos de carnitina (16).

Para la confirmación diagnóstica se realiza el análisis molecular del gen *SLC22A5* y/o un estudio enzimático del transporte de carnitina en linfocitos y/o fibroblastos (16, 21, 27, 30). La presencia de dos mutaciones patógenas en el gen *SLC22A5* y/o una reducción del transporte de carnitina en los fibroblastos (<20% de la normalidad) confirmará el diagnóstico (14, 16, 21). Existen estudios que consideran las variantes heterocigotas como benignas, sin embargo, no hay un consenso sobre como considerar las variantes heterocigotas y si efectivamente podrían ser benignas o existen casos en los que se desarrollan síntomas (27). El *UK National Screening Committee* considera que la historia natural de estas variantes, posiblemente benignas, no se encuentra debidamente investigada (27).

El diagnóstico prenatal es posible a través del análisis de extracción genética en una muestra vellosidad coriónica o amniocentesis. Es necesaria la identificación de dos

mutaciones en el gen *SLC22A5* para la confirmación diagnóstica prenatal de CUD (14). Es una posible alternativa que se presenta ante la identificación de un familiar con una mutación del gen *SLCA22A5*, por considerarse de riesgo (31). La literatura indica que no se realiza habitualmente, debido a que la enfermedad es tratable y la suplementación con L-carnitina solo se inicia tras nacer (14).

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 las 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 (5).

3.1.5. Cribado de la enfermedad

Se realiza mediante MS/MS analizando el perfil de acilcarnitinas en la muestra de sangre seca impregnada en papel. El marcador primario es la carnitina libre (C0). En la tabla 4 se recogen la edad de la toma de muestra, proceso de cribado y tipo de prueba confirmatoria de los estudios incluidos en esta revisión.

Tabla 4. CUD: edad de cribado, prueba de cribado, puntos de corte y prueba diagnóstica de los estudios incluidos.

Estudio, país, año	Periodo	Edad de toma de muestra	Prueba y algoritmo de cribado	Marcador y puntos de corte ($\mu\text{mol/L}$)	Prueba de diagnóstico
Maier, Alemania, 2023 (32)	2010-2020	36-72 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa No se especifica el algoritmo de cribado	$\text{C0} < 7$	Análisis genético y bioquímico (plasma y orina)
Liu, China, 2023 (33)	2016-2022	ni	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Si la primera prueba está alterada significativamente, se deriva a confirmación. En caso de obtener un resultado ligeramente alterado, se repite la prueba de cribado, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación	$\text{C0}: 10-55$	Análisis genético (se considera diagnóstico la presencia de dos mutaciones bialélicas patogénicas) con las consideraciones de un médico especialista en metabolopatías
Crefcoeur, Países Bajos, 2023 (34)	2007-2020	72 h-7 días	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación	$\text{C0} \leq 4$ (entre 2007-2009) $\text{C0} \leq 5$ (entre 2009-2020)	Análisis genético (se considera diagnóstico la presencia de dos mutaciones bialélicas patogénicas) y/o una confirmación a partir de la actividad de transporte de carnitina residual reducida
Liammongkolkul, Tailandia, 2022 (35)	2014-2018	48-72 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación	$\text{C0} < 8$ (3 primeros meses); $\text{C0} < 5$ (resto del periodo)	Análisis genético y bioquímico (plasma y orina)
Li, China, 2022 (36)	2016-2020	72 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Si la primera prueba está alterada significativamente, se deriva a confirmación. En caso de obtener un resultado ligeramente alterado, se repite la prueba de cribado, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación	$\text{C0} < 8,5$; en la rellamada: $\text{C0} < 9,0$, ($\text{C0} + \text{C2} + \text{C3} + \text{C16} + \text{C18}: 1 + \text{C18}$)/ $\text{CIT} \leq 1.3$)	Análisis genético
Chang, China, 2022 (37)	2003-2021	72 h - 7 días	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación	$\text{C0}: 10-60$	Análisis genético (se considera diagnóstico la presencia de dos mutaciones bialélicas patogénicas)
Newborn Screening Ontario, Canadá, 2022 (38)	2020	24-28 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo. No especifica si se solicita una nueva muestra	ni	ni
Schiergens, Alemania, 2021 (39)	1999-2018	36-72 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación	$\text{C0} < 9,0$	Análisis genético (se considera diagnóstico la presencia de dos mutaciones bialélicas patogénicas) y análisis bioquímico (C0 , acilcarnitinas en suero y reabsorción renal de C0). Se recomienda analizar el transporte de carnitina en fibroblastos

Estudio, país, año	Periodo	Edad de toma de muestra	Prueba y algoritmo de cribado	Marcador y puntos de corte ($\mu\text{mol/L}$)	Prueba de diagnóstico
Lin, China, 2021 (40)	2014-2018	72 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación	C0 <9,0	Análisis genético (se considera diagnóstico mutaciones heterocigotas y homocigotas)
Tan, China, 2021 (41)	2012-2020	3 días	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación	C0: 9-55	Análisis genético y bioquímico
Martín-Rivada, España, 2021 (42) - Cambra-Conejero, España, 2020 (43)	2011-2019	48 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Si la muestra es positiva se reanaliza en un duplicado de la misma tarjeta. Si continúa ligeramente alterada se solicita nueva muestra (rellamada); si es claramente alterada se deriva a confirmación	C0	Análisis genético y bioquímico (orina)
Newborn Screening Netherlands, Países Bajos, 2021 (44)	2020	72-96 h	MS/MS Se considera un hallazgo incidental del programa de cribado	C0	ni
Task Force Pilot Study, China, 2020 (45)	2015-2017	24-72 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación	ni	Análisis genético
Tangeraa, Noruega, 2020 (46)	2012-2020	48-72 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Si la muestra es positiva se reanaliza en dos duplicados de la misma tarjeta. Si mantiene el positivo se deriva a confirmación	C0 < 6 C3 + C16 > 2	Análisis genético y bioquímico (plasma y orina)
Yang, China, 2020 (47)	2014-2019	72 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Si la muestra es positiva se reanaliza en un duplicado de la misma muestra. Si continúa alterada se solicita nueva muestra (rellamada); si es nuevamente positiva se deriva a confirmación	C0: 10-60	Análisis genético

Estudio, país, año	Periodo	Edad de toma de muestra	Prueba y algoritmo de cribado	Marcador y puntos de corte ($\mu\text{mol/L}$)	Prueba de diagnóstico
Lin, China, 2020 (48)	2009-2019	3-7 días	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Si la primera prueba es significativamente anormal, se deriva a confirmación. En caso de obtener un resultado ligeramente anormal, se repite la prueba de cribado, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación	C0: 14-76 (hasta 2013) C0: 10,28-54,24 (después de 2013)	Análisis genético (se considera diagnóstico la presencia de dos mutaciones bialélicas patogénicas)
Lund, Dinamarca, 2020 (49)	2002-2019	48-72 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa No se especifica el algoritmo de cribado	C0	Análisis genético y bioquímico (plasma y orina)
Wang, China, 2019 (50)	2014-2018	ni	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación	C0 < 9,5	Análisis genético
Zhou, China, 2019 (51)	2015-2017	48-72 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo. No especifica si se toma una nueva muestra	C0 < 9,63 (en la segunda prueba < 5)	Análisis genético (se considera diagnóstico la presencia de dos mutaciones bialélicas patogénicas)
Guo, China, 2018 (52)	2015	3-10 días	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación	ni	Análisis genético y consideraciones del médico especialista
Gallant, Estados Unidos, 2017 (53)	2005-2012	24-48 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa No se especifica el algoritmo de cribado	C0 < 7	Análisis genético o prueba del transporte de carnitina en fibroblastos
Hassan, Egipto, 2016 (54)	2008	3-7 días	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Si el resultado está alterado se reanaliza en un duplicado de la misma muestra; si persiste el positivo se deriva a evaluación y confirmación diagnóstica	C0: 10-61	Se realiza prueba diagnóstica, pero no consta cual.

Abreviaturas: C0: carnitina libre, h: horas; MS/MS: espectrometría de masas en tándem; ni: no informa

Fuente: elaboración propia.

La edad de toma de muestra fue bastante homogénea, oscilando entre las 24 h y 72 h (3 días) de vida. Cinco programas la ampliaron entre el séptimo y décimo día (34, 37, 44, 48, 52). El estudio de Liammongkolkul et al. (35) excluyó a los RN pretermino (<32 semanas), RN alimentados por nutrición parenteral completa y/o enfermedades neonatales como sepsis considerando a estos como deficiencias secundarias de carnitina. Por otro lado, el estudio de *Task Force Pilot Study* (45), ante situaciones especiales, que incluyen RN pretermino (<34 semanas), RN bajo peso (<2000 g) o RN ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UCI), requiere la toma de 3 muestras de sangre: al momento de la admisión, entre las 48-72 h de vida y al alta/28 días de vida. En Tan et al. (41), además de realizar el cribado poblacional, diferenciaron un grupo de RN considerados de alto riesgo de EEM y que se encontraban hospitalizados. En este caso, a pesar de realizar esa diferenciación, no se especificó si existen diferencias en el algoritmo de cribado.

Todas las publicaciones incluidas utilizaron como marcador principal de cribado el nivel de C0, considerando un resultado positivo aquellas muestras con un nivel de inferior al punto de corte. Siete programas únicamente presentaron un rango de normalidad sin especificar el umbral de positividad. Se observó gran variabilidad en los puntos de corte utilizados, oscilando entre 4,0 $\mu\text{mol/L}$ y 9,63 $\mu\text{mol/L}$. Un estudio, además de C0, incluyó la cuantificación de C3 + C16 (46). Todos los estudios y programas de cribado incluidos realizaron el proceso de cribado en una etapa: la mayoría (77,3%, n=17), antes de enviar al RN a confirmación diagnóstica, realizaron una segunda prueba en aquellos que mostraron un resultado positivo en la prueba inicial: cuatro estudios reanalizaron un duplicado de la misma tarjeta antes de solicitar una nueva muestra (rellamada) (42, 43, 46, 47, 54) y 11 solicitaron directamente una nueva muestra (rellamada) ante un resultado positivo en la prueba inicial (33-37, 39-41, 45, 48, 50, 52). En otros dos estudios, refirieron que se realizó una segunda prueba de cribado, pero no se especificó si se analizó un duplicado o solicitó una nueva muestra (38, 51). Existen tres programas en los que, si el nivel de C0 era ligeramente inferior al umbral de detección, repetían la prueba solicitando una nueva muestra, mientras que si el C0 estaba muy alterado lo derivaban directamente a confirmación diagnóstica (sin solicitar la toma de una nueva muestra). Sin embargo, no especifican que consideraron un nivel de C0 muy bajo y/o ligeramente alterado (33, 36, 48). Finalmente, tres estudios no especificaron su algoritmo de cribado (32, 49, 53) y uno consideró la CUD como un hallazgo incidental del programa de cribado (44).

A excepción de dos programas donde la información no consta, todos realizaron un análisis genético como prueba confirmatoria. Cabe mencionar que seis de los programas únicamente consideraron diagnóstico la presencia de dos mutaciones bialélicas patogénicas, excluyendo así las mutaciones heterocigotas (33, 34, 37, 39, 48, 51).

En Nueva Zelanda se implantó el cribado en 2006 y en el año 2016 se retiró debido a la baja sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (<3%) de la prueba. Solo dos pacientes obtuvieron la confirmación diagnóstica de CUD en ese periodo. Observan que la mayoría de los casos detectados son asintomáticos, creen improbable que la morbilidad y mortalidad se reduzca al incrementar la identificación de casos y posterior tratamiento y señalan la falta de estudios prospectivos en pacientes asintomáticos tratados con L-carnitina. Finalmente, se decidió que los potenciales riesgos del cribado neonatal superaban los beneficios (55).

En Europa, todos los países implementan el cribado neonatal con variaciones en sus paneles de cribado, edad de toma de muestra y protocolo de cribado. A partir de la información aportada por la *International Society for Neonatal Screening* (ISNS) se indica que el cribado de la CUD se realiza en Austria, Croacia, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Islandia, Israel, Italia, Macedonia del Norte, Noruega, Polonia, Portugal, Rumania, Eslovenia, Suecia, España (de forma regional), Ucrania y Uzbekistán (56)

En 2023 en España, el cribado de la CUD se incluye en las carteras complementarias de 12 de las 17 CC.AA. y en las dos CiA: Andalucía, Aragón, Canarias, Castilla la Mancha, Cataluña, Comunidad Foral de Navarra, Comunitat Valenciana, Extremadura, Galicia, La Rioja, Comunidad de Madrid, Región de Murcia, Ceuta y Melilla (23, 57, 58). En la siguiente tabla 5 se describen las características de los programas de aquellas CC.AA. que aportaron información al respecto.

Tabla 5. CUD: edad de cribado, prueba de cribado, puntos de corte y prueba diagnóstica en los programas de las CC.AA.

CC.AA.	Periodo	Edad de toma de muestra	Proceso de cribado	Marcador y puntos de corte (µmol/L)	Prueba de diagnóstico
Andalucía Occidental	2009-2023	36-48 h	Ante un resultado positivo en la prueba inicial, se solicita una nueva muestra.	Primario: C0 ^a Secundario: C2; C16; C18; C18:1; C3/met	Se solicitan nuevas muestras para confirmación
Andalucía Oriental	2010-2023	36-48 h	Se reanaliza un duplicado ante un resultado positivo (alto y bajo riesgo). Si persiste el positivo, se solicita una segunda muestra (rellamada). Si mantiene el resultado positivo, se deriva a confirmación diagnóstica.	Primario: C0 < 7; Secundario: C0+C2+C3+C16+C18/Cit	ni
Ceuta	2009-2023	36-48 h	Se reanaliza un duplicado ante un resultado positivo. Cuando se comprueba, se solicita una segunda muestra (rellamada). Si persiste el resultado positivo, se solicita una nueva muestra para confirmación. En caso de bajo peso al nacer, nutrición parenteral, nacimiento de gemelos o transfusión de sangre, se solicita una nueva muestra.	Primario: C0 ^a C2; C16; C18; C18:1; C3/met	Se solicitan nuevas muestras para confirmación
Extremadura	2023	48-72 h	Se reanaliza un duplicado ante un resultado positivo. Cuando se comprueba, se solicita una segunda muestra (rellamada). Si persiste el resultado positivo, se deriva para diagnóstico, tratamiento y seguimiento. En caso de bajo peso al nacer, nutrición parenteral o transfusión de sangre, se solicita una nueva muestra.	Primario: C0 < 6; Secundario: C2; C3; C16; C18; C18:1; C2/Met; (C0+C2+C3+C16+C18/Cit < 1,05)	ni
Galicia	2000-2023	24 h	Se reanaliza un duplicado ante un resultado positivo. Cuando se comprueba, se solicita una segunda muestra (rellamada). Si persiste el resultado positivo, se envía a unidad clínica y se solicita confirmación genética. En caso de bajo peso al nacer, nutrición parenteral o transfusión de sangre, se solicita una nueva muestra.	Primario: C0 Secundario: C2; C3; C16; C18; C18:1; C3/Met; ACs/Cit	Análisis genético
Madrid	2011-2023	24-72 h	Se realiza una segunda prueba de cribado, ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra.	ni	ni

Abreviaturas: C0: carnitina libre; h: horas; ni: no informa

^a Los puntos de cortes son dinámicos en función de cada laboratorio e incluso dentro de cada equipo dentro del mismo laboratorio.

Fuente: elaboración propia

Todas las CC.AA. realizaron la toma de muestra antes de las 72 h y utilizaron como marcador primario C0, complementándolo con marcadores secundarios. Solo dos CC.AA. especificaron sus puntos de corte. A excepción de Andalucía Occidental (donde ante un resultado positivo se solicita una nueva muestra) y Madrid, el resto de CC.AA. reanalizan la primera muestra, y en caso de persistir el resultado alterado, solicitan una nueva muestra. Únicamente la Comunidad de Galicia especifica que realiza la confirmación diagnóstica a partir de muestra de orina y análisis genético.

Es importante tener en cuenta que la carnitina se transfiere al feto a través de la placenta, razón por la que inmediatamente tras el parto los niveles de carnitina del RN pueden reflejar los niveles de la madre (16, 59), y éste podría no estar afectado, pero sí la madre (53). Por esta razón, se recomienda investigar el nivel plasmático de carnitina de todas las madres en las que el RN presente niveles bajos de C0, aunque estas sean asintomáticas. El neonato, por lo tanto, es considerado un portador heterocigoto, pero no presenta la enfermedad (27). Otro aspecto a tener en cuenta es que algunos neonatos con CUD, pueden presentar niveles normales de carnitina debido al transporte de la misma a través de la placenta de una madre no afectada. Esto resultaría en un resultado falso negativo (27).

3.1.6. Tratamiento

El tratamiento consiste en la suplementación oral de L-carnitina en dosis de 100-400 mg/kg/día tres veces al día. La suplementación es diaria y no debe suspenderse una vez instaurada. El objetivo es mantener los niveles plasmáticos de carnitina dentro del rango de normalidad. Todos los pacientes con sospecha y/o diagnóstico de CUD, deben iniciar el tratamiento precozmente para evitar posibles síntomas y secuelas (16, 21, 53), ya que previene las manifestaciones y revierte la sintomatología (27). Se estima que más del 90% de los casos mejora la sintomatología al iniciar el tratamiento (30). Un estudio que identificó 6 individuos con CUD con síntomas cardíacos, destacó que todos remitieron los síntomas a partir del inicio del tratamiento con L-carnitina (60). Resultados similares se muestran en otro estudio realizado Quanzhou (China), que incluyó 36 individuos con CUD identificados a través del cribado neonatal y/o el cribado de familiares; indicó que el 70% de los casos que comenzaron y mantuvieron el tratamiento con L-carnitina normalizaron sus niveles de C0 ($>9 \mu\text{mol/L}$), remitieron sus síntomas o nunca los manifestaron (40). En las Islas Feroe diagnosticaron 76 casos tras el cribado de 26.462 personas; informan que el 43% de los individuos sufrieron síntomas de fatiga y palpitaciones, pero tras casi un año de tratamiento con L-carnitina (media 351 días) este porcentaje se redujo a un 12% (22).

El tratamiento presenta escasos efectos secundarios, únicamente a altas dosis de L-carnitina (diarrea autolimitada, malestar intestinal y olor a pescado) (14). De acuerdo al enfoque de nivel seguro observado (*Observed Safe Level* – OSL) un consumo de hasta 2.000 mg/día de suplementación crónica tienen alta evidencia de seguridad (61). La frecuencia de estos efectos secundarios en respuesta a dosis altas y mayores a las recomendadas se ubica entre 1/100 y 1/10 personas (62). El estudio de las Islas Feroe mencionado anteriormente, informa que el 46% de los pacientes notificaron olor a pescado y malestar intestinal pero

remitieron al ajustar la dosis de L-carnitina (22). La evidencia de un consumo superior al límite propuesto es insuficiente para asegurar la seguridad del consumo a largo plazo, aunque, diversos estudios han comprobado que dosis mayores no han evidenciado efectos adversos y podrían ser seguras (61-63).

Como medida adicional y preventiva, debe evitarse el ayuno prolongado, realizando comidas fraccionadas y frecuentes ya que previene la movilización de las grasas y evita la hipoglucemia. De esta forma, se elimina el riesgo de descompensaciones metabólicas y complicaciones hepáticas, cardíacas y musculares (16, 21).

Los pacientes que presentan episodios agudos (hipoglucemia hipocetosa y cardiomiopatía) previo a la implementación del tratamiento deben tratarse individualmente: la presencia de hipoglucemia debe tratarse bajo infusión de dextrosa intravenosa, y los síntomas y manifestaciones cardíacas deben ser tratadas por el médico especialista (21).

En cuanto a las mujeres embarazadas con CUD, los niveles de carnitina en plasma deben ser monitorizados; en caso de necesidad de mantener los niveles bajo los rangos normales, debe incrementarse la suplementación de L-carnitina bajo supervisión médica (21).

3.1.7. Mortalidad, morbilidad y pronóstico

Una revisión sistemática que incluyó 621 pacientes con diagnóstico confirmado de CUD, indicó que el 25,9% de los casos (n=161) fueron identificados clínicamente. La edad media de diagnóstico fue el año de vida, siendo la edad mínima del primer síntoma los primeros días de vida y la edad máxima 39 años. El 16,4% de los casos (n=102) fueron casos maternos identificados a través del cribado neonatal, el 40% (n=249) se identificaron por cribado neonatal y el 17,5% (n=109) a través de cribado selectivo por ser de alto riesgo. El 16,7% de los casos maternos (17/102), el 10% (n=25) de los identificados mediante el cribado neonatal y el 69,7% (n=76) de los individuos identificados a través del cribado selectivo presentaron clínica. Teniendo en cuenta la totalidad de individuos con diagnóstico confirmado de CUD, el 55,1% (n=342) se mantuvo asintomático. Si solo se consideraran a aquellos identificados a partir de alguna de las formas de cribado mencionadas previamente, el 74,3% no presentaron síntomas, desconociéndose si lo mismo se debe a que se instauró precozmente el tratamiento o que no habían desarrollado síntomas hasta el momento del diagnóstico. En cuanto a los individuos identificados clínicamente, el 82,6% inició el tratamiento posterior al diagnóstico (30).

Sobre aquellos pacientes que presentaron síntomas (independientemente de la forma de identificación del caso), los más frecuentes fueron los síntomas cardíacos (18,0%; n=112), experimentando el 3,7% (n=23) un evento cardíaco grave (fibrilación ventricular, paro cardíaco y/o muerte súbita cardíaca). En segundo lugar, la presencia de síntomas no específicos como neurológicos, hepáticos y/o metabólicos (14,3%; n=89), sufriendo coma y/o encefalopatía el 5,6% (n=35); y en tercer lugar síntomas musculares (10,3%; n=64) (30).

Esta misma revisión informó de 25 fallecimientos (4,0%). En siete el diagnóstico de CUD se había confirmado previamente al deceso (30). Tres fallecidos habían sido identificados a través del cribado neonatal y habían cesado el tratamiento con L-carnitina (30). Un tercio (n=8) de los pacientes fallecidos se mantuvo asintomático (30).

El pronóstico de los individuos con CUD depende de la edad, tipo de presentación y severidad de los síntomas al momento del diagnóstico. Las presentaciones neonatales y en la primera infancia pueden ser fatales de no tratarse precozmente, debido a las afectaciones metabólicas y/o cardíacas asociadas (14). Los individuos con CUD responden bien a la suplementación de L-carnitina, si se instaura previo a cualquier daño irreversible en los órganos habitualmente afectados (corazón, músculo esquelético, hígado) (21). Se desconoce cuántos casos identificados a través del cribado neonatal se mantendrían asintomáticos sin implementar el tratamiento (27). A partir de la suplementación, las descompensaciones metabólicas no ocurren y la función del músculo cardíaco y músculo esquelético se reestablece (14, 16, 21).

Un estudio a partir de los datos de un cribado selectivo de 11.060 niños con una media de edad de 28 meses que presentaban sintomatología compatible con alguna EEM detectó mediante MS/MS a la CUD como el desorden de la oxidación de los ácidos grasos más frecuente (89%, n=8). Fueron identificados entre el mes de vida y los 7 años y todos a excepción de uno presentaron convulsiones. Un individuo cursó con cardiomiopatía. Los síntomas cardíacos y neurológicos de todos ellos desaparecieron rápidamente tras la suplementación con L-carnitina y no se produjo ninguna crisis metabólica o muerte súbita posteriormente (64). Una continuación de este estudio, donde el seguimiento fue de 11 años, reportó 113 RN los cuales presentaron síntomas y posteriormente fue confirmado el diagnóstico de CUD. El estudio destaca que 3 pacientes fallecieron súbitamente debido a la discontinuación del tratamiento con L-carnitina (48).

Crefcoeur et al. destaca el reporte de un caso de CUD diagnosticado a los 18 meses de vida que fue ingresado por un fallo cardíaco. A partir del inicio del tratamiento con L-carnitina recuperó su función cardíaca en 3 meses. A los 13 años de edad, decidió cesar el tratamiento, a pesar de la contraindicación médica. Posteriormente, a los 29 años presentó un segundo fallo cardíaco con fibrilación atrial, acompañado por una infección viral del tracto respiratorio (65).

En otro estudio, el mismo autor en los Países Bajos, realiza una comparativa entre individuos diagnosticados clínicamente y los identificados mediante el cribado neonatal. El diagnóstico de CUD fue confirmado en el 14,5% (19/131) de los neonatos debido a niveles bajos de C0 detectados por MS/MS. El 79% se mantenían asintomáticos, 21% reportaban síntomas leves como fatiga y mialgia, mientras que solo un paciente reportó un episodio de sepsis a las 2 semanas de vida. Todos los individuos recibieron tratamiento con L-carnitina inmediatamente tras el diagnóstico. En cuanto los cinco que fueron identificados clínicamente, todos presentaron síntomas severos como miocardiopatía (resuelta con el debido tratamiento) y fibrilación ventricular (n=1). Cabe destacar, que la edad media de diagnóstico de estos últimos pacientes fue el año de vida y la edad media de seguimiento los 20,7 años (34).

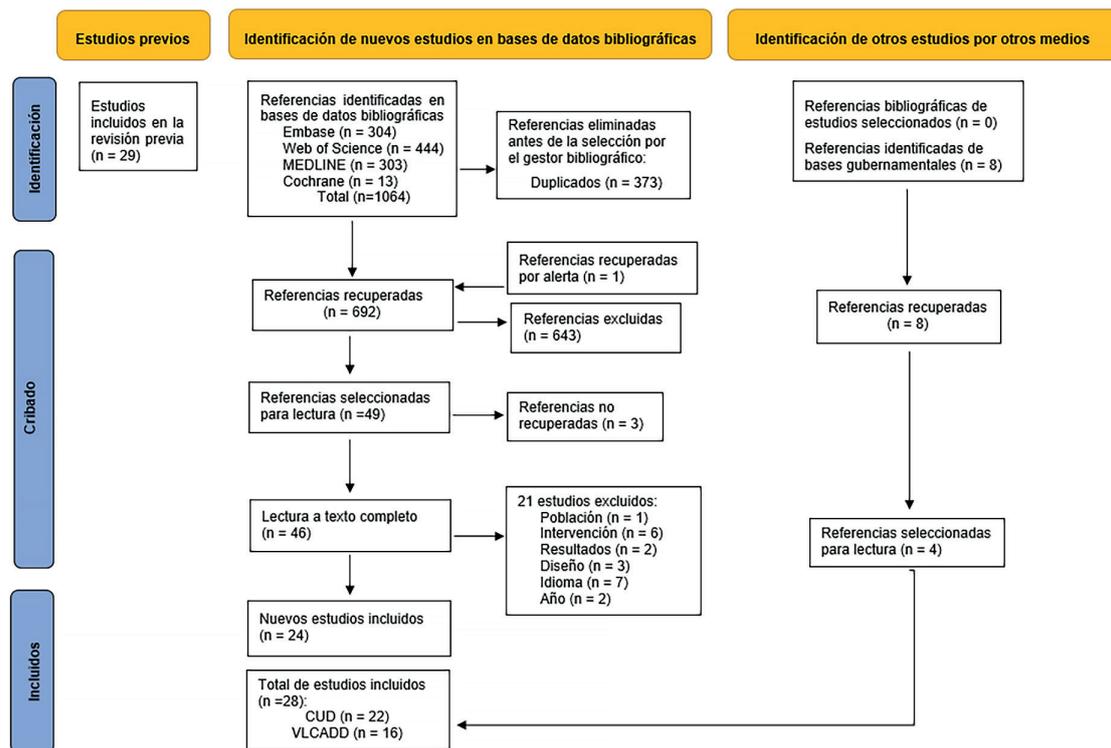
3.2. Resultados

3.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda diseñada para identificar estudios sobre la validez diagnóstica de las pruebas empleadas para el diagnóstico y cribado de las dos patologías incluidas, proporcionó un total de 1064 referencias, dentro de las cuales se identificaron 373 duplicados. A partir de la lectura de título y/o resumen, 49 publicaciones fueron consideradas para su evaluación y lectura a texto completo. De estas, 24 cumplieron criterios de inclusión/exclusión, 19 de ellas para la CUD. A través de la búsqueda manual en páginas web institucionales se identificaron 8 informes gubernamentales incluyendo 4 de ellos (3 de ellos proporcionaron información sobre la CUD). Globalmente, se incluyeron 22 estudios y programas de cribado sobre la CUD y 16 sobre la VLCADD.

En la figura 1 se detalla el diagrama de flujo del proceso de selección, y en el apartado de anexos se pueden consultar los motivos de exclusión de las publicaciones potencialmente relevantes.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.



Fuente: elaboración propia a partir de The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews (66)

3.2.2 Características de los estudios incluidos

La evidencia analizada procedió de 22 estudios y programas de cribado (con 23 publicaciones asociadas) que incluyeron más de 19 millones de RN. Todos los estudios realizaron el cribado en una sola etapa. El 45,5% de los estudios incluyeron en su panel

de cribado tanto la CUD como la VLCADD. En la tabla 6 se describen las principales características de los estudios.

El 55% de los estudios que realizaron el cribado neonatal de CUD procedieron de Asia (12/22) (33, 36, 37, 40, 41, 45, 47, 48, 50-52), el 32% de Europa (7/22) (32, 34, 39, 42-44, 46, 49), y los restantes se desarrollaron en Estados Unidos (53), Canadá (38) y Egipto (54). El 68% de los programas (15/22) fueron de ámbito regional, cinco de ellos fueron programas piloto (32, 35, 39, 45, 54) y el 18% fueron programas de cobertura nacional (4/22) (34, 44, 46, 49). Finalmente, se identificaron dos programas de ámbito hospitalario (37, 41) y una publicación de China en la que no consta información sobre el tipo de cobertura del programa (50). El número total de población cribada osciló entre 15.138 RN en la publicación del *Task Force Pilot Study* (45) y 3.608.768 RN en la publicación de Gallant et al. (53).

Tabla 6. CUD: características generales de los estudios incluidos.

Estudio	Ámbito	País	Periodo	Nº RN cribados	Cobertura	Edad toma de muestra	EEM
Liu, 2023 (33)	Regional	China (Rizhao)	2016-2022	35.390	ni	ni	CUD
Maier, 2023 (32)	Piloto (regional)	Alemania (Hanover, Heidelberg y Múnich)	2010-2020	1.777.264	Hanover: 99,9%; Heidelberg: 67%; Múnich: 99,9%	36 - 72 h	CUD
Crefcoeur, 2023 (34)	Nacional	Países Bajos	2007-2020	2.464.710	99,4%	72 - 7 días	CUD
Chang, 2022 (37)	Local	China (Shanghái)	2003-2021	1.247.274	70%	72 h - 7 días	CUD
Li, 2022 (36)	Regional	China (Changsha)	2016-2020	300.849	ni	72 h	CUD VLCADD
Liammongkolkul et al., 2022 (35)	Piloto (regional)	Tailandia (Bangkok)	2014-2018	146.757	ni	48-72 h	CUD
Newborn Screening Ontario, 2022 (38)	Regional	Canadá	2022	137.846	99,7%	24-28 h	CUD VLCADD
Lin, 2021 (40)	Regional	China (Quanzhou)	2014-2018	364.545	ni	72 h	CUD
Martín-Rivada, Cambra-Conejero, 2021 (42) (43)	Regional	España (Madrid)	2011-2019	592.822	100%	48 h	CUD VLCADD
Schiergens, 2021 (39)	Piloto (regional)	Alemania (Bavaria)	1999-2018	890.000	ni	36-72 h	CUD
Tan et al, 2021 (41)	Local	China (Liuzhou)	2012-2020	111.986	ni	3 días	CUD
Newborn Screening Netherlands, 2021 (44)	Nacional	Países Bajos	2020	168.683	99,4%	72-96 h	CUD VLCADD
Tangeraaas, 2020 (46)	Nacional	Noruega	2012-2020	461.369	100%	48-72 h	CUD VLCADD
Lin, 2020 (48)	Regional	China (Zhejiang)	2009-2019	3.410.600	ni	3-7 días	CUD

Estudio	Ámbito	País	Periodo	Nº RN cribados	Cobertura	Edad toma de muestra	EEM
Lund, 2020 (49)	Nacional	Dinamarca	2002-2019	967.780	65% (inicio piloto); 85% (fin piloto); 99,85% (programa instaurado)	48-72 h	CUD VLCADD
Task Force Pilot Study, 2020 (45)	Piloto (regional)	China (Hong Kong)	2015-2017	15.138	98,5%	24-72 h	CUD VLCADD
Yang, 2020 (47)	Regional	China (Beijing)	2014-2019	58.651	ni	72 h	CUD
Wang, 2019 (50)	ni	China (ni)	2014-2018	401.660	ni	ni	CUD VLCADD
Zhou, 2019 (51)	Regional	China (Xuzhou)	2015-2017	236.368	ni	48-72 h	CUD
Guo, 2018 (52)	Regional	China (Jining)	2015	48.297	ni	3-10 días	CUD VLCADD
Gallant, 2017 (53)	Estatal	EE.UU. (California)	2005-2012	3.608.768	ni	24-48 h	CUD
Hassan, 2016 (54)	Piloto (regional)	Egipto (Cairo)	2008	25.276	ni	3-7 días	CUD VLCADD

Abreviaturas: CUD: deficiencia primaria de carnitina; EEM: enfermedad endocrino-metabólica; h: horas; ni: no informa; VLCADD; deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga.
Fuente: elaboración propia a partir de los estudios incluidos.

Tabla 7. CUD: características generales de los programas de las CC.AA.

CC.AA.	Periodo	Nº RN cribados	Cobertura	Edad toma de muestra	EEM
Andalucía Occidental	2009-2023	1.143.932 ^a	100%	36-48 h	CUD VLCADD
Andalucía Oriental	2010-2023	526.144	100%	36-48 h	CUD VLCADD
Ceuta	2009-2023	15.532	81%	36-48 h	CUD VLCADD
Extremadura	2023	6.694	97,6%	48-72 h	CUD VLCADD
Galicia	2000-2023	464.653	101%	>24 h	CUD VLCADD
Madrid	2011-2013	728.775	100%	24-72 h	CUD VLCADD

Abreviaturas: CC.AA.: Comunidad Autónoma; CUD: deficiencia primaria de carnitina; h: horas; ni: no informa; VLCADD; deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga.
^a Los programas de Andalucía Occidental y Oriental contabilizan sus nacimientos conjuntamente.
Fuente: elaboración propia a partir de la información brindada por cada CC.AA.

En el apartado 3.1.5 se recogen la edad de la toma de muestra, marcador utilizado, umbrales de detección y tipo de prueba confirmatoria utilizado en los diferentes estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión (tablas 4 y 5).

3.2.3. Tasa de participación de la población en los programas identificados

La tasa de participación fue superior al 98,5%, salvo en los programas piloto llevados a cabo en Alemania y Dinamarca. En Alemania, el programa piloto se realizó en tres regiones (32), y en una de ellas (Heidelberg) la tasa de participación fue del 67%. Por otro lado, la cobertura del programa de Dinamarca (49) fue del 65% al inicio de su fase piloto hasta alcanzar un 85% en al final de su fase piloto. La participación aumentó al 99,85% una vez instaurado. En el estudio de Chang et al. (37), se reporta una tasa de participación del 70% en un programa puesto en marcha en un hospital en Shanghái.

En los programas de las CC.AA., la tasa de participación fue superior al 97,6% en todas ellas, a excepción de la ciudad de Ceuta donde la misma fue del 81%. En cuanto a lo mismo, se refiere que una cantidad de niños, por múltiples razones como prematuridad o nacimiento de gemelos y/o que no tienen seguridad social, realizan el cribado neonatal en diferentes clínicas privadas.

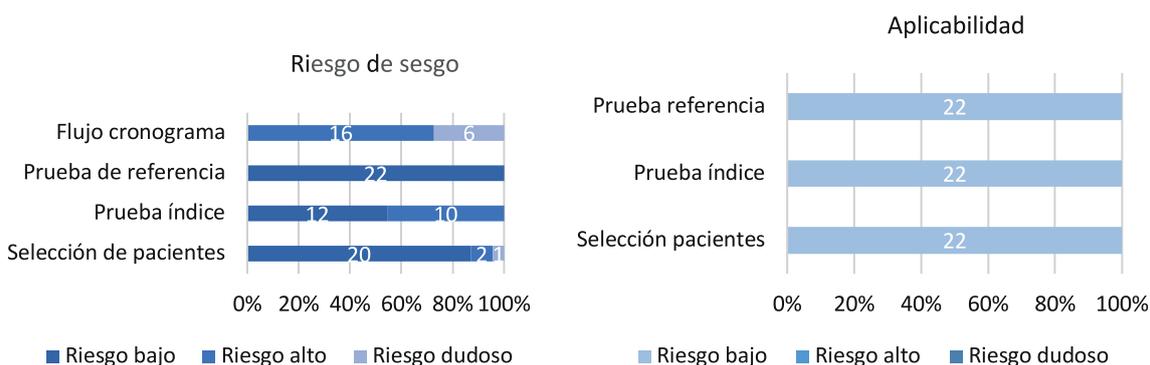
3.2.4. Calidad de la evidencia para la evaluación de la validez diagnóstica

Según la herramienta QUADAS-2, la calidad de los estudios fue baja. En el dominio selección de pacientes, se penalizaron dos estudios con riesgo de sesgo alto por excluir RN prematuros y/o RN <2000 g y/o RN ingresado en UCI (35, 45); y un tercer estudio con riesgo de sesgo dudoso debido a que incluyó un grupo de RN de alto riesgo pero no especificó cual fue el criterio para su selección y diferenciación (41). En el dominio referido a la prueba índice, 10 estudios fueron penalizados con riesgo de sesgo alto debido a que no especificaron claramente el punto de corte utilizado en la prueba o mismo este fue modificado en el periodo estudiado sin realizar especificaciones (34, 35, 38, 42-45, 48-50, 52). Teniendo en cuenta que la prueba de referencia en un programa de cribado (confirmación) no es cegada y solo se realiza a quienes dan positivo en la prueba de cribado, no se penalizó a los estudios por este motivo. Respecto al dominio flujo y cronograma, se destaca que todos obtuvieron riesgo de sesgo alto o dudoso, debido a que no se especificó si todos los participantes fueron incluidos en el análisis, así como las pérdidas notificadas (32, 34, 37, 39, 40, 46).

Se presentan los resultados desglosados por estudio en la sección de Anexos (Anexo C). La calidad global de la evidencia (a nivel de desenlace) con la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) fue muy baja. Se presentan los resultados en la sección de Anexos (Anexo C).

En la siguiente figura puede observarse los resultados del riesgo de sesgo y la aplicabilidad según QUADAS-2 de los estudios incluidos.

Figura 2. CUD: valoración del riesgo de sesgo según la herramienta QUADAS-2.



3.2.5. Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 8 se muestran las tasas de detección al nacimiento de la CUD, expresadas como el número de recién nacidos (RN) a los que se necesita realizar la prueba para detectar un caso de enfermedad. Se presentan las tasas individuales de cada uno de los programas y las globales para cada continente calculadas como los casos verdaderos positivos sobre la población cribada.

Para el conjunto de programas de cribado evaluados se detectaron por MS/MS un total de 370 casos de CUD, de los que el 70% fueron de procedencia asiática y el 25% europea. Los casos detectados en España representaron el 3% del total. Además, se registraron 25 pérdidas de seguimiento reportadas en seis de los estudios incluidos (32, 34, 37, 39, 40, 46).

A nivel mundial, la tasa de detección global de la CUD fue de 1 caso por cada 49.433 nacimientos (2,02 casos por 100.000 RN), observando un fuerte aumento con respecto a la mostrada en el informe previo (0,8/100.000 RN) e igualmente importantes variaciones según la zona geográfica. Las regiones que presentaron las menores tasas de detección fueron Europa y América, y las más altas se observaron en Asia, oscilando entre 1:5.046 (45) y 1:58.651 (47). La mayor tasa de detección se registró en el programa piloto realizado en la ciudad de Hong Kong (45), donde la población cribada fue escasa (15.138 RN). No obstante, en otros programas de cribado realizados en China con mayor población cribada, se obtuvieron tasas de detección similares (41).

Tabla 8. CUD: número de casos, población cribada y tasa de detección al nacimiento de los estudios incluidos.

Estudio	Lugar	Periodo	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100.000 RN
EUROPA						
Maier, 2023 (32)	Hannover, Heidelberg y Munich (Alemania)	2010-2020	18	1.777.264	1:98.737	1,01
Crefcoeur, 2023 (34)	Países bajos	2007-2020	19	2.464.710	1:129.722	0,78
Schiergens, 2021 ^a (39)	Bavaria (Alemania)	1999-2018	3	890.000	1:296.666	0,33

Estudio	Lugar	Periodo	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100.000 RN
Martín-Rivada Cambra-Conejero, 2021 (42, 43)	Madrid (España)	2011-2019	12	592.822	1:49.402	2,02
Newborn Screening Netherlands, 2021 (44)	Países Bajos	2020	2	168.683	1:84.341	1,18
Tangeraaas, 2020 (46)	Noruega	2012-2020	3	461.369	1:153.789	0,65
Lund, 2020 (49)	Dinamarca	2002-2019	32	967.780	1:30.243	3,30
Total Europa			89	8.248.628	1:92.681	1,07
AMÉRICA						
Gallant, 2017 (53)	California (Estados Unidos)	2005-2012	21	3.608.768	1:171.846	0,58
Total América			21	3.608.768	1:171.846	0,58
ASIA						
Liu, 2023 (33)	Rizhao (China)	2016-2022	1	35.390	1:35.390	2,82
Liammongkolkul, 2022 (35)	Bangkok (Tailandia)	2014-2018	5	146.757	1:29.351	3,40
Li, 2022 (36)	Changsha (China)	2016-2020	22	300.849	1:13.675	7,31
Chang, 2022 (37)	Shanghai (China)	2003-2021	40	1.247.274	1:31.180	3,21
Lin, 2021 (40)	Quanzhou (China)	2014-2018	32	364.545	1:11.392	8,78
Tan, 2021 (41)	Liuzhou (China)	2012-2020	12	111.986	1:9.332	10,71
Task Force Pilot Study, 2020 (45)	Hong Kong (China)	2015-2017	3	15.138	1:5.046	19,80
Yang, 2020 (47)	Beijing (China)	2014-2019	1	58.651	1:58.651	1,70
Lin, 2020 (48)	Zhejiang (China)	2009-2019	113	3.410.600	1:30.182	3,31
Wang, 2019 (50)	China	2014-2018	15	401.660	1:26.777	3,73
Zhou, 2019 (51)	Xuzhou (China)	2015-2017	10	236.368	1:23.637	4,23
Guo, 2018 (52)	Jining (China)	2015	5	48.297	1:9.659	10,35
Total Asia			259	6.407.515	1:24.739	4,04
ÁFRICA						
Hassan, 2016 (54)	Cairo (Egipto)	2008	1	25.276	1:25.276	3,96
Total África			1	25.276	1:25.276	3,96
MUNDIAL						
TOTAL MUNDIAL			370	18.290.187	1:49.432	2,02
Abreviaturas: ni: no informa; RN: recién nacidos						
^a Se presentan los datos para el periodo 2008-2018.						
^b Debido a como se ofrece la información en el estudio, no es posible identificar el número exacto de casos.						
Fuente: elaboración propia a partir de los estudios incluidos.						

En España, lo que se refiere a los programas de cribado autonómicos (tabla 9), la mayor tasa de detección se observó en Madrid (2,19 casos cada 100.000 nacimientos). Debe mencionarse que no se ha podido calcular la tasa de detección exclusiva para Andalucía Occidental, sino que se ha considerado el total de la población cribada en la Comunidad de

Andalucía. A nivel de España, con los datos aportados por las CC.AA., se estimó una tasa de detección de 1 caso cada 87.392 nacimientos (1,14 casos por 100.000 RN).

Adicionalmente, en 2021 el sistema de información del programa de cribado neonatal registró 3 casos en Castilla La Mancha, 2 en Andalucía y uno en Madrid, siendo la tasa de detección de 1:35.234 (23).

Tabla 9. CUD: número de casos, población cribada y tasa de detección al nacimiento en las CC.AA.

CC.AA.	Periodo	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100.000 RN
Andalucía Occidental	2009-2023	3	1.143.932 ^a	1:381.310	0,26
Andalucía Oriental	2010-2023	6	526.144	1:87.690	1,14
Ceuta	2009-2023	0	15.532	-	-
Extremadura	2023	0	6.694	-	-
Galicia	2000-2023	2	464.653	1:232.326	0,43
Madrid	2011-2023	16	728.775	1:26.991	2,19
TOTALES		27	2.359.586^b	1:87.392	1,14

Abreviaturas: CC.AA.: Comunidad Autónoma; RN: recién nacidos
^a El total de la población cribada se corresponde a toda la CC.AA. de Andalucía; no es exclusivo de la parte Occidental.
^b Para el total de la población cribada, no se tuvo en cuenta al momento de realizar el cálculo el valor indicado en el programa de Andalucía Oriental, considerándose que esos nacimientos están contabilizados en el valor ofrecido por Andalucía Occidental, que es referido a la totalidad de la CC.AA.
Fuente: elaboración propia a partir de la información aportada por las CC.AA.

3.2.6. Sensibilidad y especificidad de la prueba

En la tabla 10 se muestran los resultados de sensibilidad y especificidad de las pruebas de cribado de los estudios y programas que aportaron los datos necesarios para su cálculo. En términos de sensibilidad la información procedió de siete estudios.

La sensibilidad para la CUD obtuvo valores del 100% en todos los estudios excepto en tres. En dos de ellos se redujo al 94% (40) y 80% (49) debido al elevado número de resultados FN, y en el tercero (46) la sensibilidad se redujo al 60% debido a los FN que se atribuyeron al uso de antibióticos. Se menciona que el uso de antibióticos inmediatamente después del parto pudo causar variaciones y malinterpretaciones en los resultados del cribado a partir del marcador C0.

En términos de especificidad, solo se pudo calcular la especificidad de la prueba de cribado en seis de los estudios incluidos. En estos programas (32, 39, 43, 45, 46, 49) la especificidad tomó valores del 99,9% (tabla 10).

No se consideró adecuado realizar un metanálisis dada la heterogeneidad en los algoritmos diagnósticos y el gran número de ceros en las celdas ya que esto genera inestabilidad en los modelos.

Tabla 10. CUD: sensibilidad y especificidad de los estudios incluidos.

Estudio	Población cribada	Sens (%)	Esp (%)
Maier, 2023 (32)	1.777.264	100	99,98
Schiergens, 2021 ^a (39)	1.816.000	100	99,97
Lin, 2021 (40)	364.545	94,12	-
Martín-Rivada Cambra-Conejero, 2021 (42, 43)	592.822	100	99,99
Task Force Pilot Study, 2020 (45)	15.138	100	99,99
Lund, 2020 (49)	967.780	80	99,99
Tangeras, 2020 (46)	461.369	60	99,99

Abreviaturas: Esp: especificidad, Sens: sensibilidad.
^a Se presentan los datos para el periodo 2008-2018.
Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos

Todos los programas utilizaron el mismo marcador C0, pero aplicaron diferentes puntos de corte. Se observó gran variabilidad en los puntos de corte utilizados, oscilando entre un valor inferior a 4,0 $\mu\text{mol/L}$ hasta < 9,6 $\mu\text{mol/L}$ (tabla 4, sección 3.1.5).

En la tabla 11 se recoge la tasa de rellamadas, expresada como porcentaje total de la población cribada incluida, así como la positividad del test, de aquellos estudios que proporcionan esta información. La tasa de rellamada osciló entre 0,02 (39) y 2,64 (50).

Tabla 11. CUD: tasa de rellamada y positividad del test de los estudios incluidos.

Estudio	Población cribada	Positividad test n (%)	Rellamada	Tasa Rellamada (%)
Liu, 2023 (33)	35.390	506 (1,43)	444	1,25
Liammongkolkul, 2022 (35)	146.757	58 (0,04)	ni	ni
Li, 2022 (36)	300.849	4.923 (1,63)	4.312	1,43
Chang, 2022 (37)	1.247.274	984 (0,08)	934	0,07
Schiergens, 2021 (39)	1.816.000	ni	3.632	0,02
Lin, 2021 (40)	364.545	ni	ni	ni
Tan, 2021 (41)	111.986	2.462 (2,2)	2.272	2,03
Martín-Rivada (42) Cambra-Conejero, 2021 (43)	592.822	901 (0,15)	ni	ni
Task Force Pilot Study, 2020 (45)	15.138	53 (0,35)	ni	ni
Yang, 2020 (47)	58.651	1.547 (2,63)	1.180	2,01
Lin, 2020 (48)	3.410.600	6.037 (0,18)	5.855	0,17
Wang, 2019 (50)	401.660	11.247 (2,80)	10.605	2,64
Guo, 2018 (52)	48.297	769 (1,59)	725	1,50

Abreviaturas: n: número; ni: no informa
Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos

En España, la información procedió de 5 programas autonómicos. Todos realizaron el cribado en 1 etapa, utilizaron como marcador primario C0 e incluyeron diversos marcadores

secundarios (tabla 5, sección 3.1.5). Extremadura y Andalucía Oriental especificaron sus puntos de corte y no se observaron diferencias destacables. Asimismo, la edad de la toma de muestra fue un aspecto sin importantes variaciones entre las CC.AA. Todos los programas refieren que se mantuvieron estables, es decir, sin cambios en su protocolo de cribado a lo largo del tiempo. En la tabla 12 pueden observarse los resultados de la sensibilidad y especificidad de los programas. El programa de Andalucía Occidental reportó 3 casos de CUD, pero no aportó información sobre FP y FN, por lo que no pudo estimarse su sensibilidad y especificidad. Por otro lado, las comunidades de Extremadura y Ceuta no registraron ningún caso de CUD en los periodos estudiados. Tal y como se observa, la sensibilidad de los programas fue del 100% y la especificidad superior al 99,8% en todas ellas.

Tabla 12. CUD: sensibilidad y especificidad de los programas de las CC.AA.

CC.AA.	Población cribada	Sens (%)	Esp (%)
Andalucía Occidental	1.143.932 ^a	-	-
Andalucía Oriental	526.144	100	99,9
Ceuta	15.532	-	100
Extremadura	6.694	-	99,8
Galicia	464.653	100	99,9
Madrid	728.775	100	99,9

Abreviaturas: CC.AA.: Comunidad Autónoma; Esp: especificidad; Sens: sensibilidad
^a El total de la población cribada se corresponde a toda la CC.AA. de Andalucía; no es exclusivo de la parte Occidental.
Fuente: elaboración propia a partir de la información aportada por las CC.AA..

A pesar de que todos los programas autonómicos realizaron una rellamada ante un resultado positivo inicial, solo Galicia y Madrid aportaron esta información. En Galicia el porcentaje de rellamadas para el periodo 2000-2023 fue del 0,0032% (n=15) y en Madrid de 0,83% (n=6.112) en el periodo 2011-2023.

3.2.7. Tasa de falsos positivos y VPP

Quince estudios aportaron información sobre falsos positivos (FP), definidos como todo RN enviado a la unidad de confirmación diagnóstica tras obtener un resultado positivo en el proceso de cribado. En aquellas estrategias en las que se repitió la prueba de cribado en caso de obtener un resultado inicial positivo, se consideraron aquellos RN para los que se mantuvo el positivo en dichas repeticiones.

En la tabla 13 se presenta el número absoluto y porcentaje de FP en los programas donde existen datos para realizar el cálculo. Mencionar que seis de las 22 publicaciones incluidas únicamente consideraron diagnóstico la presencia de dos mutaciones patogénicas bialélicas. De esta forma, frente a la presencia de una única mutación o mutaciones heterocigotas, los casos se clasificaron como FP, razón por la que estos estudios presentaron las mayores tasas de FP (33, 37, 48). Para el conjunto de estudios y programas de cribado el porcentaje de FP fue de 0,05%, oscilando entre 0,002% (39) y 0,17% (48). Destacar el estudio de Gallant et al. (53) donde de los 48 casos de CUD identificados 27 no contaron

con confirmación diagnóstica, por lo que únicamente consideraron 21 VP. El estudio hace referencia a que de considerarse los 48 casos el VPP se vería sobreestimado.

El estudio de Liammongkolkul et al. (35) modifica el punto de corte a los 3 meses de iniciado el programa piloto (inicialmente C0 <8 µmol/L y luego C0 <5 µmol/L), argumentando la existencia de casos en los que la primera prueba de cribado era un resultado positivo, pero que al realizar la segunda prueba se trataban de casos de deficiencias secundarias de carnitina (secundarias a una edad gestacional inferior a las 32 semanas, nutrición parenteral y/o sepsis). El punto de corte se modificó con el objetivo de reducir el número de FP.

Tabla 13. CUD: falsos positivos y valor predictivo positivo de los estudios incluidos.

Estudio	Población cribada	VP	FP	FP (%)	VPP (%)
Maier, 2023 (32)	1.777.264	18	225	0,012	7,40
Crefcoeur, 2023 (34)	2.464.710	19	112	0,005	14,50
Liu, 2023 (33)	35.390	1	42	0,11	2,30
Liammongkolkul, 2022 (35)	146.757	5	17	0,01	10,20
Chang, 2022 (37)	1.247.274	40	944	0,08	4,28
Newborn Screening Ontario, 2022 (38)	137.846	ni	ni	-	6,90
Schiergens, 202 ^a (39)	890.000	3	30	0,002	9,09
Martín-Rivada Cambra-Conejero, 2021 (42, 43)	592.822	12	73	0,01	14,30
Newborn Screening Netherlands, 2021 (44)	168.683	2	11	0,007	15,38
Task Force Pilot Study, 2020 (45)	15.138	3	1	0,005	25,0
Tangeras, 2020 (46)	461.369	3	22	0,004	12,0
Lin, 2020 (48)	3.410.600	113	5.742	0,17	1,93
Lund, 2020 (49)	967.780	32	114	0,01	22,0
Zhou, 2019 (51)	236.368	10	176	0,07	5,38
Gallant, 2017 (53)	3.608.768	21	1.009	0,03	2,04
TOTALES	16.912.923^b	282^b	8518^b	0,05	3,20

Abreviaturas: FP: falsos positivos; ni: no informa; VP: verdaderos positivos; VPP: valor predictivo positivo

^a Se presentan los datos para el período 2008-2018.

^b Solo se tienen en cuenta aquellos estudios en los que se aportó la totalidad de los datos (VP, FP).

Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos

En términos de VPP, de los 15 programas de cribado que aportaron información sobre el VPP de la prueba, solo dos mostraron un valor superior al 20% (45, 49), oscilando el resto entre 15,4% (51) y 1,93% (48). Entre las causas que justificarían el elevado número de falsos positivos mencionan la transferencia de carnitina al feto en la etapa intrauterina.

Tras el parto, los niveles de carnitina y de C0 del RN están influenciados por los de la madre. Si la madre presenta niveles bajos de C0, pueden originarse disminuciones transitorias en el RN. De los 10 programas que incluyeron información sobre los niveles maternos de C0, destacaron Crefcoeur et al. y Lin et al. por la identificación de FP por causa materna (34, 48). Los casos maternos representaron el 33,0% y 1,06% de los FP,

respectivamente. En la misma línea, Maier et al. (32) y Tangeraas et al. (46) hacen alusión a la relación entre los FP y la influencia que tienen las concentraciones maternas de C0.

Otro aspecto que podría influir en la gran variabilidad observada son las diferencias en los criterios de la prueba diagnóstica, es decir, el análisis genético. Se observó que en seis de los 22 estudios incluidos (33, 34, 37, 39, 48, 51) el diagnóstico se realizó en base a la presencia de dos mutaciones patogénicas bialélicas. De esta forma, frente a la presencia de una única mutación o mutaciones heterocigotas, no se confirmó la CUD. Así, estos estudios presentaron la mayor tasa de FP. Por ejemplo, en el estudio de Crefcoeur et al. (34), ocho de los 19 casos identificados como positivos se consideraron variantes benignas. Maier et al. (32) informaron que en 16 de los 18 casos clasificados como VP se identificaron dos variantes patogénicas bialélicas. A pesar de considerar los 18 casos como positivos, afirman que dos podrían considerarse variantes benignas, las cuales, otros estudios considerarían como FP. Chang et al. (37) indicaron que clasificaron como VP a seis casos portadores de variantes que en otros estudios se hubieran considerado portadores no enfermos.

En la tabla 14 se presentan los valores absolutos de FP, así como el % FP y el VPP de los programas de las CC.AA. Para el conjunto de programas autonómicos, el % FP se estimó en 0,01%; oscilando entre el 0,0009% observado en Galicia y el 0,19% en Extremadura. Respecto al VPP, se destaca que la mayoría de los programas en los que este dato puede calcularse, este supera el 20%. Para la Comunidad de Madrid se estimó un VPP de 10,4%. Se estimó un VPP de 11,88% para el global.

Respecto a los motivos del número de FP, las comunidades destacan la identificación de casos maternos de CUD, situación que también es mencionada en los estudios incluidos en esta revisión. Asimismo, por ejemplo, el programa de Andalucía Oriental destaca la identificación de un caso de aciduria glutárica tipo 1 materno, el cual se consideró un FP. El mismo programa también informa haber observado casos de deficiencias secundarias de carnitina en niños ingresados en la UCI en estado crítico y en niños con nutrición parenteral. Asimismo, la Comunidad de Madrid destaca que algunos de los FP identificados se corresponden a hallazgos incidentales de otras patologías como déficit de carnitina palmitoiltransferasa I y II que se detectan en el mismo proceso de cribado.

Tabla 14. CUD: falsos positivos y valor predictivo positivo en los programas de las CC.AA.

CC.AA.	Población cribada	VP	FP	FP (%)	VPP (%)
Andalucía Occidental	1.143.932 ^a	3	ni	-	-
Andalucía Oriental	526.144	6	24	0,005	20,0
Ceuta	15.532	0	ni	-	-
Extremadura	6.694	0	13	0,19	-
Galicia	464.653	2	4	0,0009	33,3
Madrid	728.775	16	137	0,019	10,4
TOTALES	1.726.266^b	24^p	178	0,01	11,88

Abreviaturas: CC.AA.: Comunidad Autónoma; FP: falsos positivos; ni: no informa; VP: verdaderos positivos; VPP: valor predictivo positivo

^a El total de la población cribada se corresponde a toda la CC.AA. de Andalucía; no es exclusivo de la parte Occidental.

^b Solo se tienen en cuenta aquellos estudios en los que se aportó la totalidad de los datos (VP, FP).

Fuente: elaboración propia a partir de la información aportada por las CC.AA.

3.2.8. Falsos negativos y valor predictivo negativo de la prueba

Siete programas proporcionaron información sobre falsos negativos (FN). Se identificaron 12 FN procedentes de tres estudios que incluyeron un total de **5.068.918** RN (40, 46, 49). Cabe destacar el estudio de Lund et al. (49) que reportó el mayor número de FN cuyos autores refieren que, debido a este elevado número, se ajustó el algoritmo diagnóstico durante el periodo del estudio, sin especificar el cambio realizado.

Al no emplear una prueba de verificación y no contar con tiempos de seguimiento lo suficientemente extensos es posible que los FN estén infraestimados. En este punto, es importante mencionar que solo tres estudios Lin et al. (40), Cambra-Conejero et al.-Martin-Rivada et al. (42, 43) y Schiergens et al. (39) presentan tiempos de seguimiento elevados: 10 años, 9 años y 18 años, respectivamente. Para los 4 restantes el seguimiento fue menor a 1 año o no informado.

En términos generales, el VPN de la prueba fue próximo al 100% en todos los estudios. En la tabla 15 se resumen los resultados de los estudios que informaron sobre estos resultados.

Tabla 15. CUD: falsos negativos y valor predictivo negativo de los estudios incluidos.

Estudio, año	Población cribada	VN	FN	VPN (%)
Maier, 2023 (32)	1.777.264	1.777.021	0	100
Schiergens, 2021 ^a (39)	890.000	889.816	0	100
Lin, 2021 (40)	364.545	364.513	2	99,99
Martín-Rivada Cambra-Conejero, 2021 (42, 43)	592.822	592.737	0	100
Tangeraas, 2020 (46)	461.369	461.342	2	99,99
Task Force Pilot Study, 2020 (45)	15.138	15.134	0	100
Lund, 2020 (49)	967.780	967.626	8	99,99
TOTALES	5.068.918	5.053.055	12	99,99

Abreviaturas: FN: falsos negativos; VN: verdaderos negativos; VPN: valor predictivo negativo.
^a Se presentan los datos para el periodo 2008-2018.
Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos

En cuanto a los programas de las CC.AA., no se han notificado FN, ni tampoco el tiempo de seguimiento de estos casos.

3.3. Beneficios del cribado de CUD

Se considera que un programa de cribado neonatal es beneficioso si contribuye a reducir la mortalidad, la morbilidad y/o la discapacidad en los RN con diagnóstico confirmado que precisan tratamiento y no han sido diagnosticados previamente, y que durante el seguimiento permanecen asintomáticos. Actualmente existe un número limitado de estudios de seguimiento a largo plazo y la evidencia disponible no es suficiente para aclarar la validez diagnóstica de la prueba de cribado.

En solo siete (32%) de los programas incluidos es posible estimar la sensibilidad de la prueba de cribado y la especificidad se puede calcular en seis estudios (27%). Si bien, en la mayoría de los estudios la sensibilidad fue elevada y la especificidad superior al 99%. La calidad de la evidencia GRADE fue baja debido al elevado riesgo de sesgos y la incertidumbre en cuanto al algoritmo diagnóstico (evidencia indirecta). Cabe destacar que más del 85% de las publicaciones que aportaron datos para estimar el VPP mostraron un valor inferior al 20%. El valor más alto fue del 25,0% (45) y el más bajo del 1,93% (48). En los programas autonómicos el VPP superó el 20% en 4 de las 5 CC.AA., destacándose un VPP de 10,46% en Madrid. El alto porcentaje de FP es uno de los principales motivos de controversia respecto al cribado de la CUD debido a las posibles consecuencias sobre el RN y sus familiares y allegados. Por un lado, están las posibles consecuencias derivadas del sobrediagnóstico que conllevan un tratamiento innecesario y por otro, la carga emocional sobre los padres y la familia del RN.

Entre las causas de esta alta frecuencia de FP se encuentra la identificación de casos maternos. Los programas de las CC.AA. también refieren como el principal motivo de identificación de FP a los casos maternos de CUD. Tras el parto, los niveles de carnitina y de C0 del RN están influenciados por los niveles de la madre. Si la madre presenta niveles bajos de C0 puede ocasionar disminuciones transitorias en el RN (16, 59). Uno de los 10 programas incluidos que evaluaron la CUD en la madre mostró que un 33% de los casos FP se correspondieron con casos maternos de CUD (37 casos maternos de CUD) (34). Sin embargo, en otro programa este porcentaje se correspondió solo con el 1,06% (63 casos maternos de CUD) (48). Todos estos casos maternos de CUD eran asintomáticos o presentaban síntomas muy leves, y de no ser por el cribado neonatal, no hubieran sido identificados. La mayoría posiblemente nunca hubieran desarrollado sintomatología, y por tanto no hubieran necesitado tratamiento. La influencia de los valores maternos de C0 sobre los RN y la consecuente identificación de FP, fue el motivo por el cual Nueva Zelanda decidió cesar el cribado de CUD en el año 2016 y retirarlo de su programa de cribado (55). Por este mismo motivo, el *UK National Screening Committee* tampoco recomienda el cribado de CUD (27).

En relación con lo anterior, cabe resaltar que igualmente existen incertidumbres con respecto al porcentaje de RN clasificados como VP que no desarrollarían síntomas a largo plazo o de presentarse, estos serían leves. Previamente, se ha documentado que aproximadamente la mitad de los diagnosticados con CUD de forma clínica, presentan la forma neonatal, la cual podría cursar con hepatomegalia, hipoglucemia hipocetosa y descompensación metabólica (14). De la totalidad de casos identificados y diagnosticados por cribado dentro de los estudios incluidos en esta revisión, solo el 2,1% (n=6) (34, 37) presentó síntomas al momento del diagnóstico; mientras que, en las CC.AA., no se reportan casos sintomáticos al diagnóstico y la evolución de los casos fue buena. Estos estudios con casos sintomáticos no indican la edad de debut, a excepción de un caso que debutó a las dos semanas de vida (34). Respecto a los síntomas reportados, estos fueron síntomas leves a moderados, como fatiga y/o debilidad muscular y/o mialgia. Solo un caso presentó cardiomiopatía leve. Todos los casos sintomáticos remitieron sus síntomas una vez iniciado el tratamiento, aunque existe escasa información sobre la evolución de estos pacientes a

largo plazo. La poca información que existe sobre síntomas a largo plazo procedió de dos estudios: Lin et al. (40), que hacen referencia a que tres casos presentaron síntomas tras el diagnóstico (coma hipoglucémico y debilidad muscular), uno de ellos fallece debido a la discontinuación del tratamiento. Adicionalmente, otra de las publicaciones incluidas reportó tres fallecimientos debido al abandono del tratamiento, aunque en este caso, no existió información al respecto de los motivos del fallecimiento (48). Asimismo, debe destacarse que tal y como se menciona, la evolución de los casos detectados en los programas de las CC.AA. fue buena, considerándose así una buena eficacia del tratamiento.

Otro aspecto que arroja incertidumbre sobre el cribado de CUD es que actualmente la relación fenotipo-genotipo no está clara, y por ello, es difícil diferenciar entre formas benignas y malignas. Debido a ello, los programas difieren en cuanto a cómo considerar a los heterocigotos, de ahí la gran variabilidad en los FP. Seis de los programas incluidos excluyeron a los heterocigotos como criterio diagnóstico, bajo el argumento de que podrían considerarse variantes benignas (33, 34, 37, 39, 48, 51). Sin embargo, aún no hay un consenso sobre como considerar las variantes heterocigotas y si efectivamente podrían ser benignas o existen casos en los que se desarrollan síntomas (27). El *UK National Screening Committee* considera que la historia natural de estas variantes posiblemente benignas no se encuentra debidamente investigada (27).

3.4. Evaluación económica

Según la evaluación económica (67) realizada por el Servicio Canario de Salud en 2014, la inclusión de la CUD en el PCN del SNS incurriría en un gasto adicional para el mismo, acompañado de una mejora en los resultados en salud de la población cribada. El coste para el SNS sería de 296.682,24 € (0,66 € por neonato) (actualizado a 2024: 367.967, 88 €) si se implantara el cribado, mientras que sería de 47.606,22 € (actualizado a 2024: 58.374, 88 €) (0,11 € por neonato) si se continuara sin incluir la enfermedad. Lo mismo supone un incremento de 249.067,02 € (0,55 € por neonato) (actualizado a 2024: 308.912,09 €). Con la inclusión en el PCN la población de neonatos española ganaría 17,52 años de vida (AVG), siendo el coste incremental por AVG de unos 14.217,56 €/AVAC. El informe indica que al implantar el cribado se reduciría el porcentaje de casos sintomáticos, pasando del 18,56% de casos con presentación clínica en ausencia de cribado al 5,01%. Esta mejora, también conllevaría la sobre detección de casos asintomáticos, lo que, incrementaría la inversión del SNS en tratamiento y seguimiento.

La implantación del cribado neonatal para la CUD se consideraría coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG. Los resultados de este informe de evaluación tienen en cuenta la detección de la enfermedad por parte del programa, abarcando el seguimiento y tratamiento de los casos detectados. Según el análisis de impacto presupuestario, cribar esta patología en aquellas CC.AA. que no lo tienen supondría un sobre coste de aproximadamente 0,11 € por neonato el primer año, aumentando hasta los 0,16 € por recién nacido el quinto año. Atendiendo a los criterios de coste-efectividad, la mencionada evaluación recomienda la inclusión de la CUD en los programas de cribado españoles.

4. Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga

Número ORPHA: 26793

Sinónimos: Deficiencia de VLCAD; VLCADD

Prevalencia: 1/40.000 – 1/120.000

Herencia: autosómica recesiva

Edad de inicio: neonatal

CIE-10: E71.3

CIE-11: 5C52.01

OMIN: 201475

UMLS: C3887523

MESH: -

GARD: 5508

MedDRA: -

La deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) forma parte de los defectos del metabolismo de los ácidos grasos. Por la ausencia o baja actividad de la enzima Acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCAD) este tipo de ácidos grasos no pueden ser convertidos en energía, especialmente en períodos de ayuno. La enfermedad se asocia a tres fenotipos, de los cuales el más habitual es la presentación clínica en el periodo neonatal, siendo la presentación más grave y letal (31, 68).

4.1. Características de la enfermedad

4.1.1. Incidencia al nacimiento y prevalencia

Según *Orphanet* y la herramienta *Region 4 Stork* (una base de datos colaborativa que registra mutaciones genéticas, entre otros) se han descrito más de 400 casos en todo el mundo (69, 70). Según la base de datos *Genetics Home Reference* (parte de *National Library of Medicine*) estima una prevalencia de 1 caso entre 40.000 a 120.000 personas (68).

Las estimaciones de la incidencia de la VLCADD han aumentado en los últimos años a partir de la implementación del cribado neonatal mediante MS/MS que permite identificar los fenotipos leves y/o moderados que no son identificados a través del diagnóstico clínico. La literatura existente apunta a que es el desorden más frecuente en la mayoría de las poblaciones dentro de todos aquellos desordenes que involucran la oxidación de ácidos grasos, con incidencias de entre 0,07 a 1,9 por 100.000 nacimientos (71, 72). Otros autores lo ubican como el segundo desorden de la oxidación de ácidos grasos más habitual y actualmente, estiman una incidencia en 1:30.000 a 1:100.000 nacimientos (31, 73).

Se estima una incidencia aproximada de 1,2:100.000 nacimientos en Australia, Alemania y Estados Unidos. En 2015, se realizó un análisis retrospectivo identificando una incidencia acumulativa de 1:105.000 nacimientos en Alemania (73). En España, se han identificado 30 casos en el período de 2001-2016, estimándose así una incidencia de 1:72.958 nacimientos (20). Por otra parte, en España, según el Informe de Evaluación del

Programa de Cribado Neonatal del año 2021, la tasa de detección de VLCADD fue de 1:45.364 (23).

Un caso particular se observa en ciertas provincias de Arabia Saudita, donde se ha reportado una incidencia elevada (31,1 cada 100.000 nacimientos) que se atribuye a la alta frecuencia de consanguinidad matrimonial (72, 74).

4.1.2. Bases genéticas y moleculares de la VLCADD

La deficiencia de VLCAD está causada por mutaciones en el gen *ACADVL* (17p13.1), ubicado en el cromosoma 17, que afecta la función de la enzima acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCAD). La enfermedad se transmite de forma autosómica recesiva y se diagnóstica a partir de la identificación de dos variaciones patogénicas en el gen (31, 68, 75).

Hasta la actualidad se han identificado más de 400 mutaciones, siendo las más frecuentes aquellas donde existe un cambio de posición en algún aminoácido (*missense*) (268 mutaciones) y en segundo orden las mutaciones que implican la pérdida de uno o más aminoácidos (*null mutation*) (53 mutaciones) (76). Recientemente, se han detectado ciertas mutaciones que no causarían enfermedad (77, 78), y que según el *Clinical Genome Resource* podrían considerarse benignas (79).

La VLCAD es una de las cuatro enzimas acil-CoA deshidrogenasas con diferentes especificidades según la longitud de la cadena que actúan en la beta-oxidación (80). Al ser la primera enzima controla un punto crítico de la cadena respiratoria de electrones y también proporciona una vía que permite la producción de cuerpos cetónicos. Esto produce que en situaciones de descompensación metabólica, se acumulen los ácidos y sus derivados conjugados con la carnitina (acilcarnitinas) y ácidos dicarboxílicos en sangre y orina (31, 81).

La relación entre el genotipo y el fenotipo se presentaría de forma más clara que en otras deficiencias de la oxidación de ácidos grasos (80). Esta diferencia puede ser atribuida a que el defecto en la oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga es menos tolerado debido a la importancia de los mismos como fuente de energía, por la alta toxicidad de estos o por las diferencias en la eficiencia de vías metabólicas alternativas al momento de la acumulación de los diferentes ácidos grasos (80). Se postula que una actividad residual podría ser aquella que determine el fenotipo clínico de presentación (80, 82). Las terminaciones prematuras, cambios en el sentido de lectura del material genético o deleciones (pérdida) de más de un aminoácido en ambos alelos (*null mutation*) resultan en la ausencia de actividad enzimática y están presentes en el 80% de los pacientes con la forma de presentación severa de la enfermedad. En contraste, las mutaciones por ausencia o deleción de un único aminoácido en ambos alelos mantienen una actividad enzimática residual y están principalmente presentes en los fenotipos de presentación moderados. Se estima que la enzima mantendría una actividad residual correspondiente al 12%. De todas formas, se han identificado niveles de actividad enzimática de entre el 40-50% en casos heterocigotos. Se sugiere que es necesario estudios a mayor escala para poder definir mejores conclusiones al respecto (72, 73, 83-87).

Adicionalmente a la actividad enzimática residual, se han identificado otros factores genéticos y ambientales como determinantes de los diferentes fenotipos. Los síntomas clínicos pueden manifestarse al momento de la activación de la oxidación de ácidos grasos, lo cual ocurre durante infecciones, en períodos de ayuno prolongado o en situaciones donde la demanda de energía aumenta como el ejercicio físico intenso (82).

4.1.3. Historia natural y características de la enfermedad

La VLCADD incluye diferentes presentaciones comprendiendo desde la cardiomiopatía neonatal o la hipoglucemia hipocetósica hasta la miopatía, la cual es más frecuente en la edad adulta. Los órganos habitualmente afectados son el corazón, el hígado y el músculo esquelético (31, 75).

Se han descrito tres fenotipos que se definen según los signos y síntomas y la edad de inicio:

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

Aproximadamente el 50% de los casos sintomáticos presentan este tipo de presentación clínica (80). Los síntomas se presentan durante los primeros días o semanas de vida hasta el primer año de vida (75). Es la forma más severa y la mortalidad es elevada situándose entre el 40% y el 80%; aunque se estima que desde de la inclusión de la enfermedad en los programas de cribado, eso ha cambiado (82, 88). Se identifica al paciente letárgico y con debilidad muscular; lo cual lleva a una elevado riesgo de debilidad del músculo cardíaco (cardiomiopatía) con ritmos cardíacos anormales (arritmias) pudiendo desencadenar un fallo cardiorrespiratorio (68, 75). La disfunción cardíaca es reversible con el tratamiento y modificación de la dieta correspondiente. Se presenta hipoglucemia con poca o nula acumulación de cuerpos cetónicos en la sangre (hipoglucemia hipocetósica); aumento de la acidez sanguínea y en los diferentes tejidos lo cual lleva a una acidosis metabólica; y hepatomegalia (68, 75). La hipoglucemia hipocetósica puede desencadenar convulsiones, coma y daño cerebral, aunque se desconoce en qué porcentaje (88).

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

Se presenta durante la infancia temprana con hipoglucemia hipocetósica y hepatomegalia, diferenciándose de la forma neonatal por la ausencia de cardiomiopatía (68, 80). La hipotonía muscular también puede estar presente en un 60% de los casos sintomáticos (68, 80). Este tipo de presentación se observa en más de un 30% de los casos, habitualmente entre el año y los 4 años de vida (80). Los síntomas se manifiestan tras períodos de ayuno o procesos infecciosos (82). Los episodios de alguna descompensación son escasos y se estiman en un 29% de los casos sintomáticos (80).

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

Este tipo de presentación se observa a partir de los 13 años, representando cerca del 15% de los casos sintomáticos (80). No se produce afectación cardíaca ni hepática y los síntomas son rabdomiólisis intermitente provocada por el ejercicio físico intenso, dolores musculares,

debilidad muscular y/o intolerancia al ejercicio (68, 82). La destrucción del tejido muscular libera grandes cantidades de mioglobina, que se metaboliza en los riñones y se libera en la orina (mioglobinuria). En estos casos, la miopatía no es progresiva en comparación a otras enfermedades que también afectan el metabolismo de los ácidos grasos y se manifiestan con este mismo síntoma (82). Todos los síntomas son reversibles con el debido tratamiento (82).

4.1.4. Diagnóstico

Se realiza en base a la clínica y el estudio de acilcarnitinas en sangre mediante MS/MS. En pacientes con VLCADD las acilcarnitinas C12, C14, C14:1, C14:2 y C16 presentan valores por encima de los umbrales de normalidad; debido a la acumulación de C14:1 que es la más relevante en esta patología y utilizada como marcador primario, junto con la relación C14:1/C12:1 (73, 88). El resto de los marcadores se consideran complementarios. Se observan niveles anormales de acilcarnitinas, especialmente de C14:1 y C14:2, en períodos de estrés metabólico, no así, cuando el paciente se encuentra en buen estado de salud y compensado (71). De esta forma, si la muestra se recoge precozmente, se pueden obtener resultados FP en neonatos sanos que están atravesando un estado catabólico postparto. Contrariamente, en neonatos realmente afectados por la enfermedad que se encuentran en un estado anabólico, los niveles pueden estar moderadamente elevados o ser normales, llevando a no ser correctamente identificados y diagnosticados. Se recomienda la toma de muestra entre el tercer y cuarto día de vida (71, 86).

Por lo tanto, tras la obtención de un resultado positivo, se recomienda repetir el perfil de acilcarnitinas en plasma. En algunos casos, solicitando una nueva muestra. Si el segundo estudio de acilcarnitinas es anormal se recomienda iniciar el tratamiento alimentario y de modo simultáneo realizar la confirmación diagnóstica con un posterior análisis genético y/o medición de la actividad enzimática VLCAD en los fibroblastos y linfocitos (73, 89, 90).

Así mismo ante la presentación clínica de la enfermedad y evaluación de las acilcarnitinas debe realizarse el diagnóstico diferencial. Dependiendo de la edad y forma de presentación existen diferentes enfermedades que deben tenerse en cuenta:

- La cardiomiopatía infantil con presentación de oxidación anormal de los ácidos grasos, puede observarse también en otras enfermedades autosómicas recesivas tales como: deficiencia de carnitina palmitotransferasa II (CPT2), formas severas de la deficiencia múltiple de acil CoA deshidrogenasa (MADD), deficiencia de 3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), deficiencia sistémica primaria de carnitina (CUD), encefalopatías y arritmias relacionadas con el gen *TANGO2* (31).
- En cuanto a la forma hepática e hipoglucémica debe diferenciarse la deficiencia de acil CoA de cadena media (MCADD) y el defecto de la flavoproteína transportadora de electrones (ETF) (31).
- En cuanto a la presentación clínica acompañada de rabdomiólisis debe tenerse en cuenta otros desordenes de la oxidación de ácidos grasos [deficiencia múltiple

de acil CoA deshidrogenasa, deficiencia de carnitina palmitotransferasa II (CPT2), CUD y deficiencia de 3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD)], defectos en el almacenamiento de glucógeno como la enfermedad de McArdle y la enfermedad de Pompe (31).

Para la confirmación diagnóstica se utiliza el análisis genético y/o la medición de la actividad enzimática en los fibroblastos y linfocitos (88). El diagnóstico se confirmará si se identifican dos variantes patogénicas (*biallelic pathogenic variants*) en los cromosomas del gen *ACADVL*. Sin embargo, si se identifica una sola variante patogénica o ninguna de ellas que sea considerada patogénica (73, 79, 89) no se considera confirmado el diagnóstico. En este punto, no existe consenso teniendo en cuenta que existen estudios donde se consideran a los heterocigotos como portadores no enfermos. Recientemente el *Clinical Genome Resource* ha propuesto la clasificación de los heterocigotos como variantes benignas. La unificación del criterio diagnóstico es esencial (79).

4.1.5. Cribado de la enfermedad

El cribado de la enfermedad se realiza mediante MS/MS analizando el perfil de acilcarnitinas en la muestra de sangre seca impregnada en papel. En la tabla 16 se presentan la edad de la toma de muestra, el marcador utilizado, los umbrales de detección y la prueba confirmatoria de los estudios incluidos en esta revisión.

Tabla 16. VLCADD: edad de cribado, prueba de cribado, puntos de corte y prueba diagnóstica de los estudios incluidos.

Estudio, país, año	Periodo	Edad de toma de muestra	Prueba y algoritmo de cribado	Marcador y puntos de corte (μmol/L)	Prueba de diagnóstico
Upadia, Estados Unidos, 2023 (91)	2009-2023	1,7 días	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Si la prueba de cribado es positiva, se deriva a confirmación	C14:1 >0,7	Análisis genético (compuesto homocigoto o un heterocigoto de variante patogénica), análisis cuantitativo de ACP en plasma y análisis enzimático en linfocitos y fibroblastos de la enzima VLCAD
German Society for Neonatal Screening (DGNS), Alemania, 2022 (92)	2020	36-72 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado si la muestra fue tomada <36 h o si el RN <32 semanas de gestación, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación. No se especifica el algoritmo de la prueba para los RN en los que se toma la muestra >36 h o RN nacidos a término.	ni	Análisis genético, análisis bioquímico y análisis enzimático en linfocitos y fibroblastos de la enzima VLCAD
Newborn Screening Ontario, Canadá, 2022 (38)	2022	24-168 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo. No especifica si se solicita una nueva muestra	C14:1 0,75	ni
Li, China, 2022 (36)	2016-2020	72 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Si la primera prueba está alterada significativamente, se deriva a confirmación. En caso de obtener un resultado ligeramente alterado, se repite la prueba de cribado, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación	C14:1 > 0,35; C14:1/C16 > 0,1; C14:1/C2 ≥ 0,02	Análisis genético
Luders, Alemania, 2021 (93)	2006-2018	36-72 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Ante un resultado positivo, se repite la prueba de cribado solicitando una nueva muestra (rellamada) o se deriva a confirmación (depende de la robustez del resultado inicial). Cuando no se solicita una nueva muestra, se deriva directamente a confirmación.	ni	Se realiza prueba diagnóstica, pero no se especifica cual

Estudio, país, año	Periodo	Edad de toma de muestra	Prueba y algoritmo de cribado	Marcador y puntos de corte ($\mu\text{mol/L}$)	Prueba de diagnóstico
Martin-Rivada Cambra-Conejero España, 2021 (42, 43)	2011-2019	48 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Si la muestra es positiva se reanaliza en un duplicado de la misma tarjeta. Si continúa ligeramente alterada se solicita nueva muestra (rellamada); si es claramente alterada se deriva a confirmación	C14:1	Análisis genético y bioquímico (orina)
Newborn Screening Netherlands, Países Bajos, 2021 (44)	2020	72-96 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo. No especifica si se solicita una nueva muestra	ni	ni
Task Force Pilot Study, China, 2020 (45)	2015-2017	24-72 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación	ni	Análisis genético
Tangeraa, Noruega, 2020 (46)	2012-2020	48-72 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Si la muestra es positiva se reanaliza en dos duplicados de la misma tarjeta. Si mantiene el positivo se deriva a confirmación	C14:1 > 0,5; C14:1/C2 > 0,02	Análisis genético y bioquímico (plasma y orina)
Lund, Dinamarca, 2020 (49)	2002-2019	48-72 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa No se especifica el algoritmo de cribado	C14:1	Análisis genético y bioquímico (plasma y orina)
Wang, China, 2019 (50)	2014-2018	ni	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación	C14:1 > 0,5; en la segunda prueba de cribado cambian los valores: C14:1 > 0,35, C14:1/C16 > 0,14, C14:1/C2 \geq 0,02, pero no los marcadores	Análisis genético

Estudio, país, año	Periodo	Edad de toma de muestra	Prueba y algoritmo de cribado	Marcador y puntos de corte ($\mu\text{mol/L}$)	Prueba de diagnóstico
Atkins, Estados Unidos, 2019 (94)	2005-2017	ni	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa No se especifica el algoritmo de cribado respecto a las pruebas realizadas	C14:1 >0,67 (2008 a 2017) ^a	Se comparan dos algoritmos diagnósticos: 1) hasta 2016, el análisis genético era opcional y el diagnóstico era confirmado por un médico especialista. 2) a partir de 2016, el análisis genético y el análisis de la oxidación de ácidos grasos en fibroblastos se vuelve obligatorio
Guo, China, 2018 (52)	2015	3-10 días	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación	ni	Análisis genético y consideraciones del médico especialista
Hassan, Egipto, 2016 (54)	2016	3-7 días	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Si el resultado está alterado se reanaliza en un duplicado de la misma muestra; si persiste el positivo se deriva a evaluación y confirmación diagnóstica	ni	Se realiza prueba diagnóstica, pero no específica
Diekman, Países Bajos, 2015 (95)	2007-2010	72-144 h	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa No se especifica el algoritmo de cribado respecto a las pruebas realizadas	Comparación de diferentes puntos de corte. C14:1/C2 $\geq 0,02$; C14:1 $\geq 0,6$ (nuevos criterios); C14:1 $\geq 0,8$; C14:1/C2 $\geq 0,023$	Análisis genético (los compuestos heterocigotos son considerados como portadores no enfermos)
Merritt, Estados Unidos, 2014 (96)	2005-2009	ni	MS/MS Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (únicamente en los estados de Washington y Oregón). No se especifica para los estados de Hawái y California.	C14:1 >0,6	Análisis genético y consideraciones del médico especialista

Abreviaturas: ACP: acilcarnitinas; h: horas; MS/MS: espectrometría de masas en tándem; ni: no informa

^a el punto de corte de C14:1 se modificó lo largo de la realización del estudio: 0,9 $\mu\text{mol/L}$ (2003); 0,6 $\mu\text{mol/L}$ (2004); 0,7 $\mu\text{mol/L}$ (2005); 0,67 $\mu\text{mol/L}$ (de 2008 a 2017)

Fuente: elaboración propia a partir de los estudios incluidos

Se utilizó como marcador primario la elevación de C14:1, aunque algunos programas de cribado utilizaron marcadores secundarios diferentes ratios como C14:1/C16 y C14:1/C2 $\mu\text{mol/L}$ (36, 46, 50).

La edad de toma de muestra fue similar en prácticamente todos los estudios, entre las 24 h y 72 h, a excepción de tres estudios que permitieron la ampliaron hasta el sexto, séptimo y décimo día de vida (52, 54, 95). Se debe destacar el momento de la toma de la muestra, ya que si el neonato se encuentra en un periodo catabólico post parto, pueden observarse niveles anormalmente altos de acilcarnitinas, lo que resultaría en un resultado FP (71, 87). El *UK National Screening Committee* postuló que este es el motivo por el que los estudios presentan un VPP bajo. A la vez, postuló que el cribado neonatal podría identificar a individuos heterocigotos que solo son portadores y no tienen riesgo de presentar la enfermedad (siendo el objetivo del programa de cribado las formas homocigotas). El mismo organismo informó que pueden perderse casos de VLCADD mediante el cribado neonatal, ya que pacientes que padecen la enfermedad pueden presentar niveles normales de acilcarnitinas por encontrarse en un período anabólico, en el que la oxidación de ácidos grasos no está presente (87). Respecto a estos puntos, la evidencia es escasa y requiere consenso.

Todos los estudios incluidos realizaron el proceso de cribado en una etapa (n=16). La mayoría de los programas (n=10) realizaron una segunda prueba de cribado en aquellos RN que mostraban un resultado positivo inicial. De los mismos, dos estudios reanalizaron un duplicado de la misma tarjeta y, si persistía el positivo, se derivaba a confirmación diagnóstica (46, 54); un programa analizó un duplicado, y si mantenía el positivo solicitaba una nueva muestra (rellamada) (42, 43). Otros cinco estudios, ante un resultado positivo, inicial, solicitaban directamente una nueva muestra (rellamada) sin analizar un duplicado de la muestra inicial (45, 50, 52, 93, 96), y para otros dos estudios consta que se realizó una segunda prueba sin realizar más especificaciones (38, 44). Por otro lado, un estudio realizó una única prueba de cribado que, de ser positiva, derivaban al RN a confirmación (91). Finalmente, en cuatro estudios no se especificó el algoritmo de la prueba de cribado (49, 92, 94, 95) y un estudio realizó una diferenciación en el algoritmo dependiendo de si el resultado estaba ligera o significativamente alterado (36). En caso de obtener un resultado ligeramente anormal, se repetía, solicitaba una nueva muestra (rellamada); y si el resultado estaba significativamente alterado se derivaba directamente a confirmación. Por otro lado, los estudios realizados en Alemania (92, 93) especificaron que, de haberse tomado la muestra previa a las 36 h de vida o en RN <32 semanas de gestación, siempre se solicitaba una nueva muestra (rellamada).

El umbral de corte del marcador primario C14:1 osciló entre 0,35 y 0,8 $\mu\text{mol/L}$, considerando positivo un valor superior al punto de corte utilizado. Se destaca que seis estudios no ofrecieron información sobre el marcador y/o punto de corte utilizado (44, 45, 52, 54, 92, 93). También es importante destacar los estudios de Atkins et al. (94) y Diekman et al. (95) que modificaron sus umbrales de corte durante el periodo de estudio.

Todos los programas incluidos realizaron como prueba confirmatoria el análisis genético, destacando algunos de ellos que incluían la valoración de un médico especialista

(52, 96) o un análisis bioquímico de orina y plasma de las acilcarnitinas (42, 43, 49, 91, 92). El estudio de Upadia et al. (91) consideró criterio diagnóstico la presencia de una mutación homocigota o un heterocigoto de variante patogénica. El resto de los estudios no especificaron tal información.

A partir de la información aportada por la Sociedad Internacional de Cribado Neonatal (ISNS) para la región europea, se indica que el cribado de esta enfermedad se realiza en Austria, Bélgica, Croacia, República Checa, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Alemania, Hungría, Islandia, Israel, Italia, Países Bajos, Macedonia del Norte, Polonia, Portugal, Eslovaquia, Eslovenia, Suecia y, de manera regional, en España, Ucrania y Uzbekistán (56).

En España, el cribado de la VLCADD se realiza en 11 de las 17 CC.AA. y en las dos CiA: Andalucía, Aragón, Castilla-La Mancha, Cataluña, Extremadura, Galicia, Madrid, Murcia, La Rioja, Ceuta y Melilla (23). En la tabla 17 se describen las características de los programas autonómicos que aportaron información referida al mismo.

Tabla 17. VLCADD: edad de cribado, prueba de cribado, puntos de corte y prueba diagnóstica en los programas de las CC.AA.

CC.AA.	Periodo	Edad de toma de muestra	Prueba y algoritmo de cribado	Marcador y puntos de corte (µmol/L)	Prueba de diagnóstico
Andalucía Occidental	2009-2023	36-48 h	Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada).	Primarios ^a : C14:1; C14; C14:2 Secundarios: C12:1; C16; C16:1; C18:1; C14:1/C12:1; C14:1/C16; C14/C2	Se solicitan nuevas muestras para confirmación de la patología sospechada
Andalucía Oriental	2010-2023	36-48 h	Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, utilizando la misma muestra. Cuando se comprueba, se deriva a confirmación diagnóstica.	Primario: C14:1 >0,50 Secundarios: C14:1; C14:1/C12:1	ni
Ceuta	2009-2023	36-48 h	Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, utilizando la misma muestra. Cuando se comprueba, se solicita una segunda muestra. Si persiste el resultado positivo, se solicita una nueva muestra para confirmación. En caso de bajo peso al nacer, nutrición parenteral, nacimiento de gemelos o transfusión de sangre, se solicita una nueva muestra.	Primarios ^a : C14:1; C14; C14:2 Secundarios: C12:1; C16; C16:1; C18:1; C14:1/C12:1; C14:1/C16; C14/C2	Se solicitan nuevas muestras para confirmación de la patología sospechada
Extremadura	2023	48-72 h	Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, utilizando la misma muestra. Cuando se comprueba, se solicita una segunda muestra. Si persiste el resultado positivo, se reanaliza la segunda muestra. Si persiste patológico, se deriva para diagnóstico, tratamiento y seguimiento. En caso de bajo peso al nacer, nutrición parenteral o transfusión de sangre, se solicita una nueva muestra.	Primarios: C14:1 >0,40 y >0,25 en la segunda muestra Secundarios: C14; C14:2; C12:1; C14:1/C2; C14:1/C16; C14:1/C12:1	ni

CC.AA.	Periodo	Edad de toma de muestra	Prueba y algoritmo de cribado	Marcador y puntos de corte (µmol/L)	Prueba de diagnóstico
Galicia	2000-2023	24 h	Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, utilizando la misma muestra. Cuando se comprueba, se solicita una segunda muestra. Si persiste el resultado positivo, se envía a unidad clínica y se solicita confirmación genética. En caso de bajo peso al nacer, nutrición parenteral o transfusión de sangre, se solicita una nueva muestra.	Primario: C14:1 Secundarios: C14; C14:2; C12; C12:1; C14:1/C2; C12-OH; C14:1/ C16; C14:1/C12:1	Análisis genético
Madrid	2011-2023	24-72 h	Se realiza una segunda prueba de cribado, ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra.	ni	ni
Abreviaturas: CC.AA.: Comunidad Autónoma; h: horas; ni: no informa ^a Los puntos de cortes son dinámicos en función de cada laboratorio e incluso dentro de cada equipo dentro del mismo laboratorio. Fuente: elaboración propia a partir de la información aportada por las CC.AA.					

Todas las CC.AA. realizaron la toma de muestra antes de las 72 h de vida y utilizaron el mismo marcador primario C14:1. Adicionalmente, el programa de Andalucía Occidental y el de Ceuta incluyeron como marcadores primarios C14 y C14:2. Todas las CC.AA. los complementaron con marcadores secundarios, observándose uniformidad en los utilizados. Para la Comunidad de Madrid no consta que marcadores fueron utilizados. Solo dos CC.AA. especificaron sus puntos de corte del marcador primario, destacando que en Extremadura varió el umbral de corte en la rellamada. A excepción de Andalucía Occidental (donde ante un resultado positivo se solicitaba una nueva muestra) y Madrid, el resto de CC.AA. reanalizaron la primera muestra, y en caso de persistir el resultado alterado, solicitaron una nueva muestra. Únicamente la Comunidad de Galicia realizó la confirmación diagnóstica a partir del análisis genético.

4.1.6. Tratamiento

El tratamiento se basa en restricciones dietéticas y evitar el ayuno. De esta forma, el objetivo es prevenir y controlar los episodios de manifestaciones agudas, así como revertir los síntomas, si es que estuvieran presentes (87).

Las medidas preventivas se instauran precozmente ante la sospecha diagnóstica, y consisten en evitar el ayuno a través de una dieta fraccionada y frecuente (75). Los RN no deben estar más de 4 horas en ayuno durante los primeros 6 meses de vida, después hasta el año de vida no deben superar las 8 horas, para conseguir una tolerancia de 8-12 horas después de los 3 años (75). Para evitar el ayuno se recomiendan comidas frecuentes, ricas en carbohidratos de absorción lenta, e incluso realizar una comida durante la noche, especialmente en los niños. Respecto al aporte de grasas de la dieta, en neonatos e infantes se recomienda un aporte de entre 40-55% y 30-45%, respectivamente, limitando a un 10% el aporte de ácidos grasos de cadena larga en caso de enfermedad severa. En la edad adulta, el aporte de grasas totales debe rondar un 20 a 25%, siguiendo la misma recomendación respecto a los ácidos grasos de cadena larga (10%) (31). Recomendaciones adicionales

incluyen el uso de suplementos nutricionales bajos en grasa y triglicéridos de cadena media (aceite de MCT, por sus siglas en inglés “*medium chain triglycerides*”) o con triheptanoína (31, 75, 97).

La implementación de un suplemento de L-carnitina continúa siendo controvertido, debido a que la literatura indica que incrementaría la producción de acilcarnitinas de cadena larga promoviendo un efecto tóxico, particularmente en el tejido cardíaco (97).

En los casos sintomáticos en donde se presente un episodio agudo de hipoglucemia hipocetósica con hospitalización, se recomienda la infusión inmediata de glucosa intravenosa (10% dextrosa) así como el manejo de los síntomas presentes (75). En personas adultas se recomienda limitar y controlar el ejercicio físico, especialmente el intenso, y utilizar el suplemento MCT antes de la realización de ejercicio físico (98). El embarazo y periodo postparto son momentos de mayor riesgo de rhabdomiólisis y mioglobulinuria debido a que la placenta y el feto aumentan la beta oxidación materna. Por esta razón, se recomienda mantener un aporte del 20-35% de grasas en la dieta y realizar comidas frecuentes con un buen aporte de carbohidratos de absorción lenta (31).

Existen otros fármacos que actualmente se encuentran en fase de investigación como el *bezafibrato* y el *ácido dodecanodioico* (31, 99)

4.1.7. Mortalidad, morbilidad y pronóstico

A pesar de que existen diversos datos de mortalidad respecto a las deficiencias de oxidación de ácidos grasos y en concreto de la VLCADD, la literatura indica que los tamaños muestrales son pequeños para extraer conclusiones (72). Previo a la instauración del cribado neonatal de VLCADD, se estimó que esta deficiencia era responsable del 5% de todas las muertes súbitas infantiles (75). Una revisión retrospectiva en Países Bajos identificó que la mortalidad era más frecuente en pacientes identificados previo a la instauración del cribado (15,3%; n=4) que tras su implementación (6,4%; n= 2) (72).

En un estudio retrospectivo multicéntrico francés (1977-2009) realizado sobre 187 pacientes diagnosticados clínicamente con algún tipo de desorden de la oxidación de ácidos grasos, la VLCADD fue la tercera enfermedad más frecuente, representando el 19% del total de EEM. Específicamente la VLCADD mostró una mortalidad del 60% (20/33), representando la cuarta tasa de mortalidad más elevada (100).

Spiekerkoetter et al. identificaron una muestra de 32 pacientes diagnosticados con VLCADD procedentes de 18 centros de enfermedades metabólicas alemanas. El 66% (20/30) fueron identificados mediante el cribado neonatal y no registraron ningún deceso, mientras que sobre aquellos identificados mediante la presencia de síntomas, la mortalidad fue del 20%, con una media de edad de 2 meses (101).

Una serie de casos que incluyó 54 pacientes con diagnóstico clínico confirmado de VLCADD (no identificados por cribado neonatal) identificó un 46% de individuos con síntomas asociados a la forma neonatal severa; un 39% con la forma infantil entre el año y los 4 años de vida, y un 15% que desarrollaron la enfermedad en la edad adulta. La

mortalidad representó el 37% (80). La mortalidad elevada en pacientes identificados clínicamente a partir de la sintomatología en comparación con aquella observada en individuos identificados a través del cribado es un aspecto repetido en otros estudios (72).

Existen diversos estudios que muestran el desarrollo de síntomas miopáticos a pesar del tratamiento (90, 102). Un estudio ha reportado un 38% de casos (4/10) en los que inicialmente se presentó el fenotipo neonatal o infantil, y luego en la edad adulta presentan síntomas miopáticos (específicamente dolores musculares) de forma intermitente aun recibiendo el tratamiento (101). En la misma línea, Andresen et al. han reportado 6 casos con síntomas asociados al fenotipo infantil, pero que en la adolescencia manifiestan síntomas miopáticos que se asocian al fenotipo adulto (80). En la misma línea, un análisis de los síntomas de un grupo de pacientes identificados a través del cribado neonatal (n=52), indicó que el 21,1% desarrolló rabdomiólisis tras el período neonatal, entre los 3 meses y los 12 años de vida. El mismo estudio sugiere continuar investigado sobre posibles factores desencadenantes de la rabdomiólisis en infantes y adolescentes que padecen la enfermedad (103).

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, diversos estudios estiman que aproximadamente el 85% de los niños detectados por cribado se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico (31, 85, 101, 104). Con la introducción precoz del tratamiento, algunos autores indican que todos permanecen asintomáticos (83). De todas formas, se desconoce cuántos pacientes hubiesen desarrollado clínica si el cribado neonatal no se hubiese realizado (72, 85, 104). Incluso, en aquellas formas de inicio tardío en la edad adulta, la sintomatología puede ser leve o intermitente y es posible que algunos individuos no presenten síntomas en toda la vida, pero se desconoce en qué porcentaje (80).

4.2. Resultados

4.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

A través de la búsqueda diseñada para identificar programas de cribado se identificaron 12 estudios sobre VLCADD que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión. Además, la búsqueda manual en páginas web gubernamentales y de sociedades científicas se recuperaron 8 estudios, incluyendo 4 de ellos. En total, se incluyeron 16 estudios y programas de cribado sobre la VLCADD (con 17 publicaciones asociadas). En la figura 1 (apartado 3.2.1), se detalla el diagrama de flujo del proceso de selección.

4.2.2. Características de los estudios incluidos

El 44% (n=7) de los estudios y programas de cribado incluidos procedieron de Europa, concretamente de Alemania (92, 93), España (42, 43), Noruega (46), Dinamarca (49) y Países Bajos (44, 95) y el 25% (n = 4) de Asia (particularmente en China) (36, 45, 50, 52). Tres programas se realizaron en Estados Unidos (91, 94, 96), uno en Canadá (38) y otro en Egipto (54). Seis programas fueron de cobertura nacional (44, 46, 49, 92, 93, 95), de los cuales uno comprendió un periodo en el que se instauró como programa piloto (49). Nueve estudios incluyeron programas de cobertura regional (36, 38, 42, 43, 45, 52, 54, 91, 94,

96). De estos últimos, uno era un programa piloto (45). Finalmente, un estudio no informó sobre el ámbito del programa (50). El total de población cribada varió en los diferentes programas entre 15.138 RN del piloto realizado en Hong Kong (45) y los 9.244.411 del programa nacional de Alemania (93).

Tabla 18. VLACDD: características generales de los estudios incluidos.

Estudio	Ámbito	País	Periodo	Nº RN cribados	Cobertura	Edad toma de muestra	EEM
Upadia, 2023 (91)	Regional	Estados Unidos (Louisiana)	2009-2023	876.938	100%	1,7 días	VLCADD
German Society for Neonatal Screening (DGNS), 2022 (92)	Nacional	Alemania	2020	769.320	99,98%	36-72 h	VLCADD
Li, 2022 (36)	Regional	China (Changsha)	2016-2020	300.849	ni	72 h	CUD VLCADD
Newborn Screening Ontario, 2022 (38)	Regional	Canadá (Ontario)	2022	137.846	99,7%	24-28 h	CUD VLCADD
Luders, 2021 (93)	Nacional	Alemania	2006-2018	9.244.411	100%	36-72 h	VLCADD
Martín-Rivada Cambra-Conejero, 2021 (42)(43)	Regional	España (Madrid)	2011-2019	592.822	100%	48 h	CUD VLCADD
Newborn Screening Netherlands, 2021 (44)	Nacional	Países Bajos	2020	168.683	99,4%	72-96 h	CUD VLCADD
Lund, 2020 (49)	Nacional	Dinamarca	2002-2019	967.780	65% (inicio piloto); 85% (fin piloto); 99,85% (programa instaurado)	48-72 h	CUD VLCADD
Tangeraas, 2020 (46)	Nacional	Noruega	2012-2020	461.369	100%	48-72 h	CUD VLCADD
Task Force Pilot Study, 2020 (45)	Piloto (regional)	China (Hong Kong)	2015-2017	15.138	98,5%	24-72 h	CUD VLCADD
Atkins, 2019 (94)	Regional	Estados Unidos (Iowa)	2005-2017	493.749	ni	ni	VLCADD
Wang, 2019 (50)	ni	ni	2014-2018	401.660	ni	ni	CUD VLCADD
Guo, 2018 (52)	Regional	China (Jining)	2015	48.297	ni	3-10 días	CUD VLCADD
Hassan, 2016 (54)	Regional	Egipto (Cairo)	2008	25.267	ni	3-7 días	CUD VLCADD
Diekman, 2015 (95)	Nacional	Países Bajos	2007-2010	742.728	ni	72-144 h	VLCADD
Merritt, 2014 (96)	Estatad	Estados Unidos (California, Washington, Oregón y Hawái)	2005-2009	2.802.504	ni	ni	VLCADD

Abreviaturas: CUD: deficiencia primaria de carnitina; EEM: enfermedad endocrino-metabólica; h: horas; ni: no informa; RN: recién nacidos; VLCADD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga.
Fuente: elaboración propia a partir de los estudios incluidos.

Tabla 19. VLCADD: características generales de los programas de las CC.AA.

CC.AA.	Ámbito	Periodo	Nº RN cribados	Cobertura	Edad toma de muestra	EEM
Andalucía Occidental	CC.AA.	2009-2023	1.143.932 ^a	100%	36-48 h	CUD VLCADD
Andalucía Oriental	CC.AA.	2010-2023	526.144	100%	36-48 h	CUD VLCADD
Ceuta	CC.AA.	2009-2023	15.532	81%	36-48 h	CUD VLCADD
Extremadura	CC.AA.	2023	6.694	97,6%	48-72 h	CUD VLCADD
Galicia	CC.AA.	2000-2023	464.653	101%	>24 h	CUD VLCADD
Madrid	CC.AA.	2011-2023	728.755	100%	24-74 h	CUD VLCADD

Abreviaturas: CC.AA.: comunidad autónoma; CUD: deficiencia primaria de carnitina; h: horas; ni: no informa; VLCADD; deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga.
^a Los programas de Andalucía Occidental y Oriental contabilizan sus nacimientos conjuntamente.
Fuente: elaboración propia a partir de la información aportada por cada CC.AA.

En el apartado 4.1.5 se recogen la edad de la toma de muestra, marcador utilizado, umbrales de detección y tipo de prueba confirmatoria utilizada en los diferentes estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión (tablas 16 y 17).

4.2.3. Tasa de participación de la población en los programas identificados

La tasa de participación superó el 98% en todos los programas, a excepción del programa realizado en Dinamarca (49), en el que la cobertura varió entre el 65 y el 85% cuando se encontraba en fase de pilotaje (hasta 2009) y, posteriormente, al implementarse como programa ascendió al 99,85% (tabla 18).

En los programas de las CC.AA., la tasa de participación fue superior al 97,6% en todas ellas, a excepción de la ciudad de Ceuta que fue del 81% (tabla 19). Se refiere que una cantidad de niños, por múltiples razones como prematuridad o nacimiento de gemelos, que no tienen Seguridad Social, realizaron el cribado neonatal en diferentes clínicas privadas.

4.2.4. Calidad de la evidencia para la evaluación de la validez diagnóstica

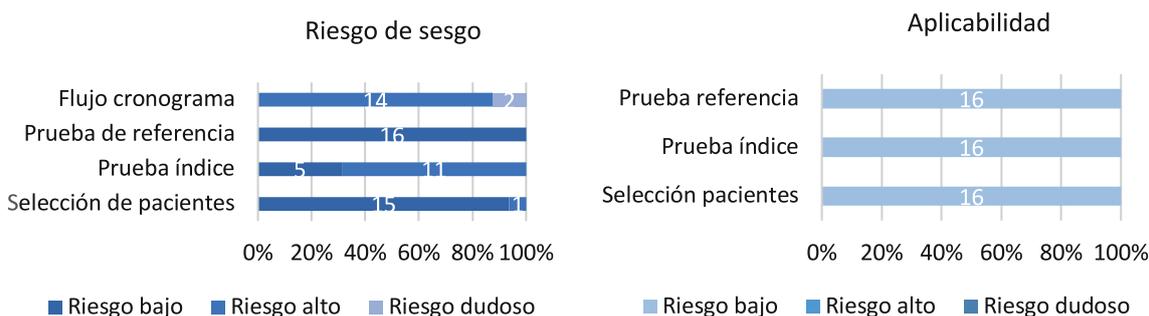
Según la herramienta QUADAS-2, la calidad de los estudios fue baja. Respecto al primer dominio “selección de los participantes”, se observó un riesgo de sesgo alto en un estudio ya que durante su primera fase piloto realizó la exclusión de RN prematuros, RN <2000 g y/o RN ingresado en UCI (45). En el dominio “prueba índice”, 11 estudios mostraron un riesgo de sesgo alto por no especificar claramente los puntos de corte utilizados en sus marcadores (38, 42-45, 49, 50, 52, 92-95). Teniendo en cuenta que la prueba de referencia en un programa de cribado (confirmación) no es cegada y solo se realiza a quienes dan positivo en la prueba de cribado, no se penalizó a los estudios por este motivo. Finalmente, en el dominio “flujo y cronograma” se destaca que todos obtuvieron riesgo de sesgo alto o dudoso, debido a que no se especificó si todos los participantes fueron incluidos en el

análisis, así como las pérdidas notificadas. Se presentan los resultados en la sección de anexos (anexo C).

La calidad global de la evidencia (a nivel de desenlace) según la metodología GRADE fue muy baja. Se presentan los resultados en la sección de anexos (anexo C).

En la siguiente figura 3 pueden observarse los resultados del riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios valorados según la herramienta QUADAS-2.

Figura 3. VLCADD: valoración del riesgo de sesgo según la herramienta QUADAS-2.



4.2.5. Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 20 se muestran las tasas de detección de la VLCADD al nacimiento reportadas en los estudios incluidos y expresadas como el número de RN a los que se necesita realizar la prueba para detectar un caso de enfermedad. Se presentan las tasas individuales para cada programa y las globales para cada continente calculadas como los casos VP sobre la población cribada.

Para el conjunto de programas de cribados evaluados, se detectaron un total de 253 casos de VLCADD. De los mismos, el 68% fue de procedencia europea y el 29% de América. Los casos detectados en España representaron el 6% del total. Se registraron 21 pérdidas de seguimiento reportadas en tres de los estudios incluidos (91, 94, 96).

La tasa de detección global de VLCADD se estimó en 1 caso por cada 70.796 RN (1,41 casos por cada 100.000 RN), observándose un aumento respecto al informe anterior (0,84 casos por cada 100.000 RN). Las tasas más altas se reportaron en la región de América (1,74 casos cada 100.000 nacimientos) y Europa (1 caso por cada 75.237 nacimientos). A nivel individual, destaca el *Task Force Pilot Study* (45) realizado en la ciudad de Hong Kong, que mostró la mayor tasa de detección, con 6,6 casos cada 100.000 RN, pero se trató de un estudio piloto donde la población cribada fue escasa (15.138 RN) e identificó un único caso. En dos programas no se registró ningún caso de VLCADD (52, 54) si bien la población incluida fue escasa.

Como se observa en la tabla 20, dos estudios mostraron diferente número de casos y tasas de detección, al emplear diferentes puntos de corte y/o algoritmos (94, 95). En el estudio de Atkins et al. (94) el programa reportó los resultados del “*variable testing period*” definido como A1, usando las recomendaciones de pruebas confirmatorias de ACMG (test

genéticos y funcionales opcionales) desde 2005 a 2015; y los resultados del “*comprehensive testing period*”, definido como A2, donde estas pruebas eran obligatorias entre 2016 y 2017. Se presentan los resultados para A1, donde se identificaron 2 casos. El estudio de Diekman et al. (95) realizó una comparativa retrospectiva del número de casos identificados en función del marcador y punto de corte utilizado. En este caso, para los cálculos globales se consideró el C14:1 \geq 0,6 μ mol/L, siendo que se asimila a los utilizados en otros de los estudios incluidos. De todas formas, en la tabla 20 se desglosan los diferentes resultados.

Tabla 20. VLCADD: número de casos, población cribada y tasa de detección al nacimiento de los estudios incluidos.

Estudio	Lugar	Periodo estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100.000 RN
EUROPA						
German Society for Neonatal Screening (DGNS), 2022 (92)	Alemania	2020	12	769.320	1:64.110	1,56
Luders, 2021 (93)	Alemania	2006-2018	122	9.244.411	1:755.621	1,32
Martin-Rivada Cambra-Conejero, 2021 (42, 43)	Madrid (España)	2011-2019	15	592.822	1:39.521	2,53
Newborn Screening Netherlands, 2021 (44)	Países bajos	2020	5	168.683	1:33.737	2,96
Tangeras, 2020 (46)	Noruega	2012-2020	6	461.369	1:76.894	1,3
Lund, 2020 (49)	Dinamarca	2002-2019	5	967.780	1:193.556	0,52
Diekman ^a , 2015 (95)	Países bajos	2007-2010	11 (C14:1/C2 \geq 0,020) 7 (C14:1\geq0,6) 6 (C14:1 \geq 0,8) 11 (C14:1/C2 \geq 0,023)	742.728	1: 67.521 (C14:1/C2 \geq 0,02) 1: 106.104 (C14:1\geq0,6) 1: 123.788 (C14:1 \geq 0,8) 1: 67.521 (C14:1/C2 \geq 0,023)	1,48 (C14:1/C2 \geq 0,02) 0,94 (C14:1\geq0,6) 0,81 (C14:1 \geq 0,8) 1,48 (C14:1/C2 \geq 0,023)
Total Europa			172	12.947.113	1:75.237	1,32
AMÉRICA						
Upadia, 2023 (91)	Louisiana (Estados Unidos)	2009-2023	19	876.938	1:46.155	2,17
Atkins ^b , 2019 (94)	Iowa (Estados Unidos)	2005-2017	A1: 2 A2: 0	493.749	1:246.874 (A1)	0,41 (A1)
Merritt, 2014 (96)	California, Washington, Oregón y Hawái (Estados Unidos)	2005-2009	52	2.802.504	1:53.894	1,86
Total América			73	4.173.191	1:57.167	1,74
ASIA						
Li, 2022 (36)	Changsha (China)	2016-2020	1	300.849	1:300.849	0,33
Task Force Pilot Study, 2020 (45)	Hong Kong (China)	2015-2017	1	15.138	1:15.138	6,6
Wang, 2019 (50)	China	2014-2018	6	401.660	1:66.934	1,49

Estudio	Lugar	Periodo estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100.000 RN
Guo, 2018 (52)	Jining (China)	2015	0	48.297	-	-
Total Asia			8	765.944	1:95.743	1,04
ÁFRICA						
Hassan, 2016 (54)	Cairo (Egipto)	2016	0	25.276	-	-
Total África			0	25.276	-	-
MUNDIAL						
TOTAL MUNDIAL			253	17.911.524	1:70.796	1,41

Abreviaturas: ACMG: American College of Medical Genetics; ni: no informa; RN: recién nacidos
^a El programa presenta diferentes puntos de corte. Se presentan los resultados según el punto de corte utilizado. Para el cálculo de totales, se utilizó el punto de corte C14:1≥0,6. ^b El programa reporta los resultados del "variable testing period" el cual definimos A1, usando las recomendaciones de pruebas confirmatorias de ACMG (test genéticos y funcionales opcionales) desde 2005 a 2015; y los resultados del "comprehensive testing period", definido como A2, donde estas pruebas eran obligatorias entre 2016 y 2017. Se presentan los resultados para el A1, donde se identifican 2 casos.
Fuente: elaboración propia a partir de los estudios incluidos

En lo que se refiere a España, la mayor tasa de detección se observó en la ciudad autónoma de Ceuta, con 6,43 casos cada 100.000 RN; aunque debe destacarse que la población cribada fue significativamente menor en comparación con las otras CC.AA. A nivel global, se observó una tasa de detección de 1 caso cada 81.365 nacimientos (1,19 casos cada 100.000 RN). En la tabla 21 pueden observarse las tasas de detección de cada uno de los programas autonómicos que aportaron información al respecto. Por otra parte, a partir de los casos registrados en el SICN se conoce que se han identificado casos en las siguientes comunidades: Castilla-La Mancha (2 casos, uno en 2019 y otro en 2020) y Cataluña (4 casos, de los cuales 2 fueron en 2020 y otros 2 en 2021) (23).

Tabla 21. VLCADD: número de casos, población cribada y tasa de detección al nacimiento en las CC.AA.

CC.AA.	Periodo	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100.000 RN
Andalucía Occidental	2009-2023	4	1.143.932 ^a	1:285.983	0,34
Andalucía Oriental	2010-2023	6	526.144	1:87.690	0,19
Ceuta	2009-2023	1	15.532	1:15.532	6,43
Extremadura	2023	0	6.694	-	-
Galicia	2000-2023	3	464.653	1:154.884	0,64
Madrid	2011-2023	15	728.755	1:48.585	2,06
TOTALES		29	2.359.586^b	1:81.365	1,19

Abreviaturas: CC.AA.: comunidad autónoma; RN: recién nacidos
^a El total de la población cribada se corresponde a toda la CC.AA. de Andalucía; no es exclusivo de la parte occidental.
^b Para el total de la población cribada, no se tuvo en cuenta al momento de realizar el cálculo el valor indicado en el programa de Andalucía Oriental, considerándose que esos nacimientos están contabilizados en el valor ofrecido por Andalucía Occidental, que es referido a la totalidad de la CC.AA.
Fuente: elaboración propia a partir de la información aportada por las CC.AA.

4.2.6 Sensibilidad y especificidad de la prueba

En la tabla 21 se muestran los resultados de sensibilidad y especificidad de las pruebas de cribado en los estudios incluidos que aportan los datos necesarios para su estimación.

Tabla 22. VLCADD: sensibilidad y especificidad de los estudios incluidos.

Estudio	Población cribada	Sens (%)	Esp (%)
German Society for Neonatal Screening (DGNS), 2022 (92)	769.320	-	99,98
Martin-Rivada Cambra-Conejero, 2021 (42, 43)	1.777.264	100	99,98
Newborn Screening Netherlands, 2021 (44)	168.163	100	100
Task Force Pilot Study, 2020 (45)	15.138	100	100
Lund, 2020 (49)	967.780	100	100
Diekman, 2015 (95)	742.728	93 (C14:1/C2 \geq 0,02)	100 (C14:1/C2 \geq 0,02)
		58 (C14:1\geq0,6)	100 (C14:1\geq0,6)
		50 (C14:1 \geq 0,8)	100 (C14:1 \geq 0,8)
		91,7 (C14:1/C2 \geq 0,023)	100 (C14:1/C2 \geq 0,023)
Tangeras, 2020 (46)	461.369	100	99,99

Abreviaturas: Esp: especificidad; Sens: sensibilidad.
Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos

La información relativa a la sensibilidad procedió de seis estudios (42-44, 46, 49, 92, 95). En todos los programas se estimó una sensibilidad del 100%, a excepción del estudio de Diekman et al. (95) que mostró diferentes valores en función del marcador (C14:1 y C12:1/C2) y umbral de corte utilizado: la mayor sensibilidad se obtuvo con la ratio C14:1/C2 \geq 0,02 (93%) y la menor con C14:1 \geq 0,8 (50%), que es el marcador empleado por todos los programas incluidos en esta revisión. En función del umbral de corte, la sensibilidad del marcador C14:1 varió entre el 50 y 58%, lo cual implicaría una diferencia en cuanto a la identificación de 5 o 6 FN dependiendo del punto de corte considerado. La especificidad de la prueba fue elevada y superior al 99,9% (dato procedente de 7 estudios).

No se consideró adecuado realizar un metanálisis dada la heterogeneidad en los algoritmos diagnósticos y el gran número de ceros en las celdas, ya que esto genera inestabilidad en los modelos.

En la tabla 23 se recoge la tasa de rellamadas, expresada como porcentaje total de la población cribada incluida, así como la positividad del test, de aquellos estudios que proporcionan esta información. Los dos programas de cribado alemanes (92, 93) realizaron una rellamada cuando la muestra fue tomada previa a las 36 h del RN o si el RN fue de 32 semanas de gestación. La tasa de rellamada osciló entre 0,50% (93) y 2,82% (92), ambos valores de los programas alemanes. Fuera de los mismos, la tasa de rellamada varió entre el 1,43% (36) y 2,64% (50).

Tabla 23. VLCADD: tasa de rellamada y positividad del test de los estudios incluidos.

Estudio	Población cribada	Positividad test n (%)	Rellamada	Tasa Rellamada (%)
German Society for Neonatal Screening (DGNS), 2022 (92)	769.320	23.825 (3,09)	21.683	2,82 ^a
Li, 2022 (36)	300.849	4.923 (1,63)	4.312	1,43
Luders, 2021 (93)	9.244.411	51.531 (0,55)	46.377	0,50
Martin-Rivada Cambra-Conejero 2021 (42, 43)	592.822	901 (0,15)	ni	ni
Task Force Pilot Study, 2020 (45)	15.138	53 (0,35)	ni	ni
Wang, 2019 (50)	401.660	11.247 (2,80)	10.605	2,64
Guo, 2018 (52)	48.297	769 (1,59)	725	1,50
Merritt, 2014 (96)	2.802.504	242 (0,009)	ni	ni

Abreviaturas: n: número; ni: no informa
^a El estudio informa que han detectado diferencias en la forma de notificar las rellamadas entre los diferentes laboratorios; por lo que puede haber información perdida o malinterpretada.
Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos

A nivel nacional, todos los programas autonómicos realizaron el cribado en 1 etapa y utilizaron como marcador primario C14:1. Adicionalmente, Andalucía Occidental y Ceuta también incluyeron como marcadores primarios C14 y C14:2 (ver tabla 17, apartado 4.1.5). Todas las CC.AA. los complementaron con marcadores secundarios, observándose uniformidad en los utilizados. Solo dos CC.AA. especificaron sus puntos de corte de C0, destacando que en Extremadura varió el punto de corte utilizado en la rellamada. Asimismo, la edad de la toma de muestra fue un aspecto sin importantes variaciones entre las CC.AA. Todos los programas mantuvieron estable su protocolo de cribado a lo largo del tiempo. Para la Comunidad de Madrid no consta que marcadores fueron utilizados.

En España, la sensibilidad osciló entre el 85,7% procedente del programa de Andalucía Oriental, y el 100% de Galicia y Madrid. El resto de los programas no aportaron valores para su estimación. En términos de especificidad, todos los programas superaron el 99,8% (tabla 24).

Tabla 24. VLCADD sensibilidad y especificidad de los programas de las CC.AA.

CC.AA.	Población cribada	Sens (%)	Esp (%)
Andalucía Occidental	1.143.932 ^a	-	-
Andalucía Oriental	526.144	85,7	99,9
Ceuta	15.532	-	100
Extremadura	6.694	-	99,8
Galicia	464.653	100	99,9
Madrid	728.755	100	99,9

Abreviaturas: CC.AA.: Comunidad Autónoma; Esp: especificidad; Sens: sensibilidad
^a El total de la población cribada se corresponde a toda la CC.AA. de Andalucía; no es exclusivo de la parte Occidental.
Fuente: elaboración propia a partir de la información aportada por las CC.AA.

A pesar de que dentro de sus algoritmos los programas autonómicos indican que ante un resultado positivo (posterior a analizar un duplicado de la muestra) realizan una rellamada, solamente se informó del número de rellamadas en Galicia, Madrid y Andalucía Oriental. En Galicia, la tasa de rellamada fue de 0,026% en el periodo 2000-2023; en Madrid fue 0,37% entre 2011-2023; mientras que Andalucía Oriental no realizó ninguna rellamada.

4.2.7. Tasa de falsos positivos y VPP

En la tabla 25 se muestra el número absoluto y porcentaje de FP en las nueve publicaciones que proporcionaron este dato. Para el conjunto de estudios incluidos, el %FP calculado en base a la población total cribada fue del 0,0078%. Este varió entre el 0,0004% (95) y el 0,02% (42, 43, 91, 92). Las diferencias observadas pueden ser debidas a los diferentes marcadores y umbrales de corte utilizados, especialmente dentro del estudio de Diekman et al. (95). Destacar los estudios de Tangeraas et al (46), y Diekman et al. (95), que con el marcador habitual C14:1 \geq 0,6, fueron los que registraron las menores tasas de FP.

Tabla 25. VLCADD: falsos positivos y valor predictivo positivo de los estudios incluidos.

Estudio	Población cribada	VP	FP	FP (%)	VPP (%)
Upadia, 2023 (91)	1.777.264	19	212	0,02	8,0
German Society for Neonatal Screening (DGNS), 2022 (92)	769.320	12	130	0,02	8,45
Newborn Screening Ontario, 2022 (38)	137.846	ni	ni	ni	26,1
Luders, 2021 (93)	9.244.411	122	ni	-	6,29 – 12,3 (2006 vs 2018)
Martin-Rivada, 2021 Cambra-Conejero 2020 (42, 43)	592.822	15	141	0,02	9,6
Newborn Screening Netherlands, 2021 (44)	168.163	5	7	0,004	41,7
Tangeraas, 2020 (46)	461.369	6	5	0,001	54,5
Lund, 2020 (49)	967.780	5	15	0,002	25,0
Atkins ^b , 2019 (94)	497.749	2 (A1)	4 (A1)	0,0008 (A1)	33,3 (A1)
Diekman, 2015 (95)	742.728	11 (C14:1/C2 \geq 0,020)	56 (C14:1/C2 \geq 0,02)	0,008 (C14:1/C2 \geq 0,02)	16,4 (C14:1/C2 \geq 0,02)
		7 (C14:1\geq0,6)	8 (C14:1\geq0,6)	0,001 (C14:1\geq0,6)	46,7 (C14:1\geq0,6)
		6 (C14:1 \geq 0,8)	3 (C14:1 \geq 0,8)	0,0004 (C14:1 \geq 0,8)	66,7 (C14:1 \geq 0,8)
		11 (C14:1/C2 \geq 0,023)	19 (C14:1/C2 \geq 0,023)	0,003 (C14:1/C2 \geq 0,023)	36,7 (C14:1/C2 \geq 0,023)
Merritt, 2014 (96)	2.802.504	52	167	0,006	23,7
TOTALES	8.779.699^a	123^a	689^a	0,0078	15,14

Abreviaturas: FP: falsos positivos; VP: verdaderos positivos; VPP: valor predictivo positivo.

^a Solo se tienen en cuenta aquellos estudios en los que se aportó la totalidad de los datos (VP, FP).

^b El programa reporta los resultados del "variable testing period" el cual definimos A1, usando las recomendaciones de pruebas confirmatorias de ACMG (test genéticos y funcionales opcionales) desde 2005 a 2015; y los resultados del "comprehensive testing period", definido como A2, donde estas pruebas no eran opcionales entre 2016 y 2017. Se presentan los resultados para el A1, donde se identifican 2 casos.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos de los estudios incluidos

Once estudios proporcionaron datos para estimar el VPP, obteniéndose un VPP global de 15,14%. En siete programas fue superior al 20% (44, 46, 49, 92, 94-96) y en los restantes se situó entre el 8 y 9% (43, 91, 92). En la publicación de Upadia et al. (91) los autores refirieron que de los 212 casos reportados como FP, solo contaban con el resultado de la confirmación diagnóstica de 81 de esos casos. En este programa consideraron únicamente VP aquellos portadores que presentaban un compuesto homocigoto o compuestos heterocigotos considerados patogénicos. Esto también se indica en los programas de Diekman et al. (95) y Atkins et al. (94). Ninguna de las publicaciones recogió cuáles eran las variantes heterocigotas no patogénicas. En Diekman et al. (95) el VPP varió según el marcador y umbral de corte utilizando, oscilando entre 16,4% y 66,7%.

En la tabla 26 se presentan los valores absolutos y porcentaje de FP, así como el VPP de los programas autonómicos. Para el conjunto de programas, el %FP se estimó en 0,011%; oscilando entre el 0,0002% observado en Galicia y el 0,14% en Extremadura, donde no se identificó ningún caso, pero sí 10 FP. Se destaca el número de FP identificados en la Comunidad de Madrid. Respecto al VPP, se destaca que los programas en los que este dato pudo calcularse superaron ampliamente el 20%, ubicándose en el 75% en los programas de Andalucía Oriental y Galicia. Para la Comunidad de Madrid se estimó un VPP de 7,69%.

Respecto a los motivos del número de FP, las comunidades destacan los nacimientos prematuros, la interferencia nutricional y/o medicamentos que alteran la concentración de ácidos grasos y/o defectos en el transporte de riboflavina. Los programas de Andalucía Occidental y Ceuta mencionan como uno de los motivos la identificación de pacientes heterocigotos en los que se observó una elevación de los marcadores. Debe mencionarse que los programas de cribado se enfocan en la identificación de pacientes homocigotos. Asimismo, la Comunidad de Madrid destaca que algunos de los FP se corresponden con hallazgos incidentales como déficit de carnitina palmitoiltransferasa I y II.

Tabla 26. VLCADD: falsos positivos y valor predictivo positivo en los programas de las CC.AA.

CC.AA.	Población cribada	VP	FP	FP (%)	VPP (%)
Andalucía Occidental	1.143.932 ^a	4	ni	-	-
Andalucía Oriental	526.144	6	2	0,0004	75,0
Ceuta	15.532	1	ni	-	-
Extremadura	6.694	0	10	0,14	0
Galicia	464.653	3	1	0,0002	75,0
Madrid	728.775	15	180	0,02	7,69
TOTALES	1.726.266^b	24^b	193^b	0,011	11,06

Abreviaturas: ni: no informa; VP: verdaderos positivos; FP: falsos positivos; VPP: valor predictivo positivo
^a El total de la población cribada se corresponde a toda la CC.AA. de Andalucía; no es exclusivo de la parte Occidental.
^b Solo se tienen en cuenta aquellos estudios en los que se aportó la totalidad de los datos (VP, FP).
Fuente: elaboración propia a partir de la información aportada por las CC.AA.

4.2.8. Falsos negativos y valor predictivo negativo de la prueba

Únicamente seis programas recogieron información sobre los FN, y de ellos solo Diekman et al. (95), registró FN, que variaron según el marcador y el punto de corte utilizado. Si se considera el marcador C14:1, que es el marcador primario en todos los estudios incluidos, los FN oscilaron entre 5 y 6 casos según el punto de corte utilizado (C14:1 \geq 0,6 μ mol/L y C14:1 \geq 0,8 μ mol/L, respectivamente).

Tabla 27. VLCADD: falsos negativos y valor predictivo negativo de los estudios incluidos.

Estudio	Población cribada	VN	FN	VPN (%)
Martin-Rivada Cambra-Conejero, 2021 (42, 43)	593.822	592.666	0	100
Newborn Screening Netherlands, 2021 (44)	168.683	168.671	0	100
Task Force Pilot Study, China, 2020 (45)	15.138	15.137	0	100
Lund, 2020 (49)	967.780	967.760	0	100
Diekman, 2015 (95)	742.728	742.660 (C14:1/C2 \geq 0,02)	1 (C14:1/C2 \geq 0,02)	99.9 (C14:1/C2 \geq 0,02)
		742.708 (C14:1\geq0,6)	5 (C14:1\geq0,6)	99.9 (C14:1\geq0,6)
		742.713 (C14:1 \geq 0,8)	6 (C14:1 \geq 0,8)	99.9 (C14:1 \geq 0,8)
		742.716 (C14:1/C2 \geq 0,023)	1 (C14:1/C2 \geq 0,023)	99.9 (C14:1/C2 \geq 0,023)
Tangeraaas, 2020 (46)	461.369	461.358	0	100
TOTALES	2.949.520	2.948.300	5	99.9

Abreviaturas: FN: falsos negativos; ni: no informa; VN: verdaderos negativos; VPN: valor predictivo negativo.
Fuente: elaboración propia en base a los estudios incluidos

Respecto a los programas autonómicos, solo se ha identificado un FN en el Programa de Andalucía Oriental. Este RN debutó con una hipoglucemia neonatal a las 24 h de vida y recibió glucosa IV (horas antes de la extracción de la prueba de talón). Al ser hermano de un caso conocido fue detectado por el mismo programa.

4.3. Beneficios del cribado de VLCADD

La evidencia existente deja incertidumbres sobre el beneficio-riesgo del cribado. Actualmente existe un número muy limitado de estudios con seguimiento a largo plazo y la evidencia disponible es insuficiente para esclarecer la validez diagnóstica de la prueba para identificar los casos que precisan tratamiento o cómo el tratamiento de estos casos mejora el pronóstico.

La sensibilidad y especificidad fue elevada, superando el 85% y 99% en la mayoría de los estudios que aportaron información al respecto, pero estos datos deben de ser analizados con cautela. Por un lado, es importante destacar que estos estimadores solo se pudieron calcular en menos de la mitad de los estudios incluidos. Concretamente, la

sensibilidad y la especificidad se conoce en el 37,5% de los estudios. En el caso de los programas autonómicos, destacó el programa de Andalucía Oriental donde la sensibilidad fue de 85,7%. Por otro, la calidad de global de la evidencia fue muy baja debido al elevado riesgo de sesgo y la heterogeneidad en cuanto al algoritmo diagnóstico. Una de las publicaciones incluidas plantea incertidumbres en cuanto a los marcadores y puntos de corte. Diekman et al. (95) compararon dos marcadores (C14:1 y C14:1/C2) y para cada uno de ellos, dos puntos de corte y observaron que la sensibilidad era muy variable. Con C14:1, que es el marcador primario empleado en la mayoría de los programas, la sensibilidad osciló entre el 50% y 58% según el umbral de corte (C14:1 \geq 0,8 μ mol/L y C14:1 \geq 0,6 μ mol/L, respectivamente). Al añadir un marcador secundario (C14:1/C2), la sensibilidad ascendió a valores superiores al 90% para ambos puntos de corte. Los autores argumentan que la inclusión de marcadores adicionales podría aumentar la sensibilidad de la prueba. En total, tres programas utilizaron marcadores complementarios al C14:1 (36, 46, 50). A excepción de Diekman et al. (95), en las restantes estos marcadores no se consideraron a efectos de la clasificación de los resultados, realizándose únicamente en base al marcador primario. Sin embargo, se desconoce en qué medida estos marcadores secundarios podrían repercutir en los resultados, generando incertidumbre al respecto.

También existe incertidumbre en cómo considerar a los individuos heterocigotos a efectos del diagnóstico. Diekman et al. (95) consideran FP la presencia de una mutación heterocigota, es decir, portadores de la enfermedad. Atkins et al. (94) también hacen una diferenciación de los RN portadores, pero no enfermos, considerándolos FP, aunque la información brindada en este caso es más escasa e inespecífica. En el resto de los estudios, o bien todos los RN que presentan una mutación patogénica en el gen *ACADVL*, son considerados como VP o no se indica cómo se discriminan los tipos de mutaciones. Teniendo en cuenta que recientemente el “*Clinical Genome Resource*” ha propuesto la clasificación de los heterocigotos como variantes benignas, podría existir una infra estimación de los FP (79). En el caso de los programas autonómicos, el objetivo es la identificación de las variantes homocigotas. En esta línea, los programas de Andalucía Oriental y Ceuta especificaron que consideraron FP las variantes heterocigotas.

Adicionalmente, solo tres programas tuvieron en cuenta la actividad de la oxidación de VCLAD medida en fibroblastos y/o linfocitos (91, 92, 94). Se ha postulado que la actividad de la enzima se debería tener en cuenta, acompañando el diagnóstico a través del análisis genético. Se han documentado casos en los que la existencia de una actividad enzimática residual (próxima al 12%), se relaciona con los fenotipos leves y esta actividad residual podría relacionarse con los compuestos heterocigotos. Sin embargo, a día de hoy existe gran incertidumbre sobre la clasificación de los positivos.

Esta heterogeneidad en la clasificación podría ser en parte responsable de la variabilidad observada en relación con los FP en algunas publicaciones. Si bien en la mayoría de los programas incluidos que proporcionaron información sobre FP, el VPP superó el 20%, considerado como satisfactorio por muchos autores (105). Esta situación también se observó en los programas autonómicos, a excepción de la Comunidad de Madrid donde fue del 7,69% debido a los FP. Existen tres programas en los que el VPP osciló entre el 8% y el 9% (42, 43, 91, 92). Dentro de estos últimos (42, 43, 91, 92), se destaca

especialmente el elevado número de FP, superior a 100 casos en todos ellos. Contar con la identificación elevada de FP, a nivel individual, conlleva una carga emocional negativa sobre la familia y padres del RN. A su vez, en estos pacientes se estaría instaurando un tratamiento que no sería necesario.

Solo dos estudios aportaron información sobre la presencia de síntomas en el momento del diagnóstico: uno informó un único caso sintomático que remitió sus síntomas una vez iniciado el tratamiento (46). Los síntomas se registraron al primer día de vida, mientras que el diagnóstico se confirmó el día 6. El otro estudio informó un caso sintomático al momento del cribado sin realizar más especificaciones (49). En 5 estudios se informó que no existieron casos sintomáticos (42, 43, 45, 54, 91, 95), mientras que en 8 estudios no constó información al respecto (36, 38, 44, 50, 52, 92-94). En este punto, cabe destacar que solo dos estudios realizaron un seguimiento de los RN y solo uno fue superior a un año (12 años) (91). En este sentido, Upadía et al. (91), a pesar de realizar seguimiento prolongado, no informó sobre FN. Por otro lado, Merritt et al. (96) realizaron un seguimiento hasta el año de vida indicando que el 65% de los VP manifestaron síntomas en ese periodo, falleciendo tres de ellos (uno por muerte súbita a los 2 días de vida). El estudio no especificó si se había confirmado el diagnóstico. Respecto a los programas autonómicos, solo se detectó un caso que debutó antes de recibir el resultado del cribado, en el Programa de Andalucía Oriental. En el mismo programa, refieren 2 casos que evolucionaron a cardiopatía, pero con un buen control; y un caso de muerte súbita a las 48h de vida. Para el resto de los casos y en los diferentes programas, la evolución fue normal y buena.

Previamente, se ha documentado que aproximadamente el 50% de los casos identificados clínicamente presentarían el fenotipo grave, cuya sintomatología se manifestaría entre los primeros días o semanas de vida hasta el primer año de vida (75). Un 30% presentaría la forma infantil, considerada moderada y el porcentaje restante la forma adolescente o adulta, la cual no presentaría síntomas o si estos se presentan, serían leves (80). La mortalidad de los RN que presentan sintomatología se estima elevada, aunque la evidencia que existe al respecto es escasa. Según una revisión retrospectiva en Países Bajos la mortalidad es más frecuente en pacientes identificados antes de la instauración del cribado (15,3%; n=4) que tras su puesta en marcha (6,4%; n= 2) (72). Otros estudios realizados en pacientes no cribados con sintomatología muestran tasas de mortalidad que ascendieron al 20%, con una media de edad de 2 meses; mientras que en aquellos identificados a través del cribado no se registró ningún deceso (101). Atendiendo a estos estudios y que solo se registraron 3 muertes en el estudio de Merritt et al. (96) se podría argumentar que el tratamiento podría tener un beneficio en la mortalidad. No obstante, en el programa de Merritt et al. (96), no se presentan detalles sobre en qué momento comenzaron los síntomas ni si se había instaurado tratamiento en fase asintomática. La única aclaración es que los síntomas aparecieron antes del año de vida, momento en el cual se realizó el seguimiento. Cabe tener en cuenta que en un estudio retrospectivo realizado en Arabia Saudita, donde la enfermedad es frecuente, se produjeron un 62,1% (n=23) de muertes entre los 2 días de vida y los 3 años, con independencia del tratamiento (74). Los autores relacionan este desenlace con la presencia de un tipo de mutación severa en una población con alta frecuencia de consanguinidad. Por tanto, serían necesarios más estudios

de investigación para conocer la evolución de los casos diagnosticados y si los mismos se mantuvieron asintomáticos, así como para evaluar el número de FP y posibles FN que puedan no haber sido identificados mediante el cribado. Esta información sería clave para establecer el beneficio-riesgo.

4.4. Evaluación económica

Según el informe “Coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD)” (7) realizado por el Servicio Canario de Salud, la implantación del cribado neonatal de la VLCADD sería coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVG (años de vida ganados). El coste sería de 449.859,94 € (1,00 € por neonato) (actualizado a 2024 correspondería a 557.949,80 €) si se implanta la patología en el programa de cribado, mientras que si se mantiene sin incluir el coste sería de 188.923,47 € (0,42 € por neonato) (actualizado a 2024: 234.316,86 €). Por tanto, supondría un sobre coste de 260.936,46 € (actualizado a 2024 en 323.632,93 €) (0,58 € por neonato). En cuanto a los años de vida ganados, al incluir la enfermedad, la cohorte cribada ganaría 24,33 años de vida, lo que resultaría en un coste incremental por AVG de 10.723,97 €/AVG. Se estima una reducción en el número de casos sintomáticos, del 31% cuando se realiza la detección clínica al 18% cuando los casos se identifican a partir del cribado. Se estima también la desaparición de la muerte súbita, la cual conllevaría un aumento de la supervivencia.

Basado en los resultados del informe, la inclusión de la VLCADD en el programa de cribado incurriría en un gasto adicional para el SNS acompañado de una mejora en los resultados de salud de la población cribada. El coste a pagar por esta mejora en salud rondaría los 10.724 €/AVG, cifra inferior a la referencia habitual utilizada en este tipo de estudios en España, la cual es de 30.000 €/AVG. Sin embargo, existe una notable incertidumbre en la probabilidad de no errar en la decisión de financiar el cribado neonatal de esta enfermedad (63,7%). De acuerdo al análisis del impacto presupuestario, cribar la VLCADD en aquellas CC.AA. que al momento no lo incluyen supondría un sobre coste de 0,15 € por neonato en el primer año, aumentando hasta 0,26 € el quinto año.

El informe concluye en recomendar la inclusión del cribado neonatal de la VLCADD a la cartera de servicios del SNS, siempre y cuando se logre asegurar disponer de muestras de sangre seca tomadas antes del cuarto día de vida del neonato, debido a que se observa la posibilidad de que los niveles del marcador de acilcarnitinas C14 se normalicen posteriormente impidiendo una correcta identificación de los casos patológicos.

5. Criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre implantación de programas de cribado poblacional

Para valorar la posible inclusión del cribado de cribado neonatal de la CUD y VLCADD en el SNS, se han utilizado los criterios consensuados específicamente para España relativos a la implementación de programas poblacionales de cribado recogidos en el Documento Marco de Cribado Poblacional (3) y analizado su grado de cumplimiento. A continuación, en la tabla 28 se responde específicamente para cada enfermedad, a cada uno de los criterios y se muestra su grado de cumplimiento.

Tabla 28. Cumplimiento de los criterios para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo.

	Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo		
	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Enfermedad	1. ¿Es la enfermedad a cribar un problema importante de salud? <i>La enfermedad objeto de cribado debe ser un importante problema de salud pública en cuanto a carga de enfermedad, considerando la mortalidad, morbilidad, discapacidad y el coste social.</i>	CUD: La incidencia estimada a nivel mundial es de 1 cada 100.000 nacidos vivos. Existen regiones donde es más frecuente, como en las Islas Feroe (1 cada 300 nacidos vivos) y Nanjing, una región de China con una incidencia de 1:8.938. En España, la tasa de detección en 2021 fue de 1:35.234.	✓
		VLCADD: Se han descrito más de 400 casos de VLCADD en todo el mundo, estimando una prevalencia de 1 caso entre 40.000 a 120.000 personas. La incidencia a nivel mundial es un aspecto en que la literatura difiere; mientras que algunos autores lo identifican como el principal desorden de la oxidación de ácidos grasos (incidencia 0,07 a 1,9 por 100.000 nacimientos), otros indican que se ubicaría en segundo orden. En España, la tasa de detección de VLCADD en 2021 fue de 1:45.364.	✓
	2. ¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos? ¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad? <i>La enfermedad debe estar bien definida, con criterios diagnósticos claros, y ser explícita la frontera de lo que se clasifica como enfermedad de lo que no lo es, con un criterio diagnóstico dicotómico.</i>	CUD: La enfermedad se produce por una mutación en el gen <i>SLC22A5</i> , que codifica al transportador de alta afinidad de la carnitina OCTN2, dependiente del ion Sodio. Es una mutación autonómica recesiva. Como consecuencia, la función del transportador OCTN2 se puede ver alterada y provocar una reducción en el transporte de la carnitina causando que la carnitina no ingrese a la célula a través de la membrana celular. Por ese motivo, aumenta su excreción urinaria y se reduce su nivel plasmático y concentración intracelular. Como consecuencia de la reducción de los niveles de carnitina, la oxidación de los ácidos grasos resultará defectuosa. En periodos de ayuno, donde los ácidos grasos son la principal fuente de energía producto de la beta-oxidación en hígado, músculo cardíaco y músculo esquelético, la carnitina ocupa un rol destacable. Las formas de presentación de la CUD son tres: forma neonatal/lactante con presentación metabólica (hepática); forma tardía/ infancia con presentación miopática (cardíaca); y presentación en la edad adulta. El espectro de signos y síntomas clínicos es amplio y va a depender de la edad de presentación en relación al fenotipo presente. Se considera que presentan CUD todos aquellos que tienen una mutación del gen <i>SLC22A5</i> en ambos alelos, pero no existe una relación clara entre el genotipo y las diferentes presentaciones fenotípicas de los pacientes con CUD. Actualmente, no existe un consenso al respecto de qué variantes heterocigotas son malignas o benignas, y dentro de las benignas cuales originarían sintomatología. Por tanto, ante una mutación heterocigótica es difícil predecir que pacientes realmente desarrollaran la enfermedad. En el caso de los programas de las CC.AA., el objeto de cribado son las formas homocigotas.	✓
		VLCADD: La deficiencia de VLCAD está causada por mutaciones en el gen <i>ACADVL</i> (17p13.1), ubicado en el cromosoma 17. Es de tipo autosómica recesiva. La mutación puede afectar la función de la enzima acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCAD). La VLCAD controla un punto crítico de la cadena respiratoria de electrones, cataliza el paso inicial de la beta-oxidación de estos ácidos grasos específicamente con una longitud de cadena de entre 14 a 20 carbonos, y también proporciona una vía que permite la producción de cuerpos cetónicos. Cuando el VLCAD es deficiente y se producen situaciones de descompensación metabólica, se acumulan los ácidos y sus derivados conjugados con la carnitina (acilcarnitinas) y los ácidos dicarboxílicos en sangre y orina. Se identifican tres fenotipos: forma neonatal (grave, miopática con fallo multiorgánico), forma infantil (moderada, hepática con hipoglucemia hipocetósica) y forma adolescente o adulta (miopática tardía). Se considera que presentan VLCADD todos aquellos que tienen una mutación patológica en ambos alelos. Las terminaciones prematuras, cambios en el sentido de lectura del material genético o deleciones (pérdida) de más de un aminoácido en ambos alelos (<i>null mutation</i>) resultan en la ausencia de actividad de la VLCAD y están presentes en hasta el 80% de los pacientes con la forma de presentación severa de la enfermedad, los cuales frecuentemente presentan mutaciones de tipo homocigotas. Por otro lado, las mutaciones por ausencia o deleción de un único aminoácido en ambos alelos mantienen una actividad residual de la VLCAD en torno al 12% y están principalmente presentes en los fenotipos de presentación moderados. En cuanto a las mutaciones heterocigotas, se han identificado personas con niveles de actividad de la enzima de entre el 40-50%. Recientemente el " <i>Clinical Genome Resource</i> " ha propuesto la clasificación de los heterocigotos como variantes benignas. En el caso de los programas de las CC.AA., el objeto de cribado son las formas homocigotas.	✓

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo			
	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Enfermedad	3. ¿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? <i>Debe existir un periodo de latencia detectable, con una duración suficiente como para que sea factible la realización del proceso de cribado completo. Este periodo de latencia debe cumplirse en la mayoría de los casos de la enfermedad (> 80%).</i>	<p>CUD: Aproximadamente la mitad de los casos identificados clínicamente se corresponden con formas neonatales (entre los 3 meses y los 2 años) y alrededor de la otra mitad de los casos son formas de presentación tardía o de la primera infancia. En cuanto a los diagnosticados mediante cribado la mayoría solo presentan síntomas leves o moderados.</p> <p>Para el conjunto de estudios incluidos en esta revisión, solo dos programas reportaron casos sintomáticos al momento del diagnóstico. En total, se identificaron 6 casos (2,1%) que presentaron síntomas previos al diagnóstico, tales como debilidad y/o fatiga y/o mialgia. Solo un caso presentó cardiomiopatía leve. Todos los casos remitieron sus síntomas una vez iniciado el tratamiento. En cuanto a los programas de las CC.AA., todos los casos fueron asintomáticos al diagnóstico y mantuvieron una evolución normal y buena.</p>	✓
		<p>VLCADD: Aproximadamente un 50% de los casos identificados a través de la clínica se corresponden con la forma neonatal que es la más severa. Alrededor del 30% de los casos se corresponden con formas infantiles y el resto con formas adolescentes o adultas, que no presentan síntomas o si los presentan, son leves.</p> <p>En esta revisión, dos estudios aportaron información sobre el estado de salud de los RN en el momento del diagnóstico. Un estudio informó un caso sintomático al diagnóstico que remitió con el tratamiento. El RN presentó síntomas al primer día de vida, mientras que el diagnóstico se confirmó al 6º día. El otro estudio solamente informó un caso sintomático al momento del cribado sin realizar más especificaciones. Por otro lado, otro estudio, notifica un 65% de casos que reportaron síntomas durante un seguimiento de un año, donde 3 de ellos fallecen, uno de ellos a los 2 días de vida por muerte súbita. En 5 estudios se informó que no existieron casos sintomáticos, mientras que en 8 estudios no constó información al respecto. Respecto a los programas de las CC.AA., solo se detectó un caso sintomático al diagnóstico, previo a recibir el resultado del cribado. En el mismo programa, refieren 2 casos que evolucionaron a una cardiopatía, pero con un buen control; y un caso de muerte súbita a las 48 h de vida. Para el resto de los casos y en los diferentes programas, la evolución fue normal y buena.</p>	≈
	4. ¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado? <i>Los costes y beneficios del cribado, y las actividades de intervención derivadas, siempre se deben evaluar respecto a otras estrategias alternativas de control de la enfermedad.</i>	En la actualidad no hay implementadas medidas de prevención primaria, dado que se tratan de enfermedades congénitas de herencia autosómica recesiva. Una medida podría ser la identificación de portadores en comunidades o regiones de alto riesgo, aunque no son conocidas la totalidad de mutaciones para cada gen. Otra medida podría ser el seguimiento de familiares de personas afectadas con la enfermedad.	NA

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo			
	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Prueba de cribado	5. ¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura? <i>La prueba con la que se inicia el proceso de cribado debe ser en principio sencilla de realizar e interpretar.</i>	La prueba de cribado se realiza a partir de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS). La misma consiste en la obtención de una muestra de sangre tomada del talón del neonato, a partir de la cual se analizan los metabolitos/marcadores específicos para cada patología. Cada metabolito y su punto de corte debe ser consensuado en el protocolo de cribado.	✓
	6. ¿Es la prueba válida, fiable y eficiente? <i>La prueba debe ser válida, es decir, debe medir realmente aquello que se quiere medir. La validez incluye los conceptos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo. Es importante seleccionar métodos que ofrezcan la menor tasa de falsos positivos posible, sin sacrificar el valor predictivo positivo. La prueba debe ser reproducible y fiable, es decir, debe existir una alta concordancia en su interpretación por uno o varios profesionales sanitarios. La prueba debe ser eficiente y que minimice los costes.</i>	<p>CUD: El cribado de la enfermedad se realiza mediante MS/MS, detectando concentraciones reducidas de C0 que es el marcador principal. Adicionalmente, algunos programas también tienen en cuenta otras acilcarnitinas y/o ratios (C3, C16 y C18:1). Para el marcador primario, los puntos de corte oscilaron entre 4,0 µmol/L y 9,63 µmol/L (cada laboratorio establece umbrales de corte para cada parámetro, estando la acreditados con controles de calidad internos y externos).</p> <p>Únicamente siete programas presentaron datos para estimar la sensibilidad. En cinco de ellos la sensibilidad fue del 100%, en una del 94%, y en los dos restantes del 60% y 80%. La especificidad se pudo calcular únicamente en seis estudios y esta fue del 99,9% en todos ellos. En los programas de las CC.AA., la sensibilidad fue del 100% y la especificidad superó el 99,8% en todos los programas. El VPP, calculado en 11 de los programas varió entre el 1,93% y 25,0%. La valoración de la calidad de la evidencia GRADE fue baja debido al elevado riesgo de sesgos y la variabilidad en cuanto al protocolo diagnóstico. Uno de los aspectos que se destaca como posible factor que influye sobre la heterogeneidad en los FP es la determinación de los niveles de carnitina en la madre. Si la madre presenta niveles bajos de C0 puede ocasionar disminuciones transitorias en el RN sin que este presente la enfermedad. En 10 programas se determinaron los niveles de carnitina para la madre y en dos estudios se identifican un elevado número de casos maternos de CUD, clasificados como FP en estas publicaciones. Otro aspecto que podría influir en las diferentes tasas de FP son las diferencias en cuanto a los criterios diagnósticos, es decir, el análisis genético. Se observa que seis de los 22 estudios incluidos únicamente consideraron diagnóstico la presencia de dos mutaciones patogénicas bialélicas. De esta forma, frente a la presencia de una única mutación o mutaciones heterocigotas, los casos se clasificaron como FP. Así, estos estudios presentan la mayor tasa de FP. El porcentaje global de FP fue de 0,05%.</p>	≈
		<p>VLCADD: El cribado de la enfermedad se realiza mediante MS/MS, detectando concentraciones elevadas del marcador C14:1 que es el marcador principal. Adicionalmente, algunos programas también tienen en cuenta otras acilcarnitinas y/o ratios (C12; C12:1; C14:2; C14; C14:1(C16; C14:C1/C2, entre otros). El umbral de corte del marcador primario C14:1 osciló entre 0,35 y 0,8 µmol/L (cada laboratorio establece umbrales de corte para cada parámetro, estando la acreditados con controles de calidad internos y externos).</p> <p>Únicamente seis programas proporcionaron datos para estimar la sensibilidad, alcanzando el 100% en cinco de ellas. Una publicación presentó sensibilidades que variaron entre el 50% y 93% en función del marcador y punto de corte utilizado. Siete estudios presentaron datos para calcular la especificidad y esta fue superior al 99,9% en todas ellas. Respecto a los programas de las CC.AA., destacó el Programa de Andalucía Oriental, donde la sensibilidad fue del 85,7%. La especificidad superó el 99,8% en todos los programas. En cuanto al VPP, se pudo calcular en 11 estudios. El valor del VPP varió entre el 8,0% y el 54,5%. El 63% de estas publicaciones presentaron valores superiores al 20%; se identificaron tres estudios donde el VPP osciló entre el 8 y 9% debido a la elevada identificación de FP (> 100 casos). En los programas autonómicos también se superó ampliamente el 20%, a excepción de la Comunidad de Madrid donde alcanzó el 7,69% debido a los FP. Esta heterogeneidad puede asociarse a la diferente clasificación de los RN heterocigotos. Si bien en el "<i>Clinical Genome Resource</i>" se ha propuesto la clasificación de los heterocigotos como variantes benignas, solo tres estudios clasificaron estos casos como FP. En el resto de los programas, o bien todos los RN que presentaron una mutación patogénica en el gen ACADVL fueron considerados como VP o no se indicó como discriminaron los tipos de mutaciones. Adicionalmente, tres programas tuvieron en cuenta la actividad de la oxidación de VCLAD medida en fibroblastos y/o linfocitos. La actividad enzimática es un punto que se ha postulado que debería ser tenido en cuenta, acompañando el diagnóstico a través del análisis genético. Estos aspectos generan dudas sobre la sobreestimación del VPP.</p>	≈

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo			
	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Prueba de cribado	<p>7. ¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana?</p> <p><i>La prueba debe ser aceptable para la población diana, teniendo en cuenta la diversidad social y cultural, y las peculiaridades de grupos desfavorecidos o de población discapacitada.</i></p>	<p>La aceptabilidad de los programas de cribado de enfermedades endocrino-metabólicas (EEM) es muy elevada. En todos los programas que fueron incluidos se reportó siempre una tasa de participación superior al 90%. La toma de muestra es sencilla y segura (sangre del talón), lo cual, facilita la participación.</p>	✓
	<p>8. ¿Son explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar?</p> <p><i>Si la prueba de cribado tiene como objetivo detectar mutaciones genéticas, los criterios que se han usado para seleccionar las mutaciones concretas que se van a incluir en las pruebas de cribado de entre todas las posibles, deben ser explícitos y claros.</i></p>	<p>La prueba de cribado de las patologías analizadas se basa en la determinación de metabolitos específicos (pruebas bioquímicas) y no en el análisis genético.</p>	NA
	<p>9. ¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y en el tratamiento subsiguiente?</p> <p><i>Debe existir un acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico a seguir en las personas con resultado positivo en la prueba de cribado y el tratamiento de las personas con diagnóstico definitivo.</i></p>	<p>CUD: El diagnóstico se basa en la determinación del nivel de carnitina libre (CO) mediante MS/MS, aunque también se tienen en cuenta otras acilcarnitinas (C3, C16 y C18:1). Se considera positivo cuando se observan niveles bajos de CO (generalmente <8,0 µmol/L). Para el marcador primario, los puntos de cortes oscilaron entre 4,0 µmol/L y 9,63 µmol/L.</p> <p>Para la confirmación diagnóstica se considera el estudio enzimático del transporte de carnitina en linfocitos y/o fibroblastos y el análisis molecular del gen <i>SLC22A5</i>. El criterio para el diagnóstico es la identificación de una mutación en el gen <i>SLC22A5</i> y/o una reducción del transporte de carnitina en los fibroblastos (<20% de la normalidad). Existen estudios en los que las variantes heterocigotas se consideran benignas. Sin embargo, aún no hay un consenso sobre cómo considerar las variantes heterocigotas. El <i>UK National Screening Committee</i> considera que la historia natural de estas variantes posiblemente benignas no se encuentra debidamente investigada. Se recomienda investigar el nivel plasmático de todas las madres con RN en los que el cribado detecta niveles bajos de CO, para confirmar que el déficit de carnitina realmente lo presenta el RN y que no es reflejo del de su madre.</p> <p>El objetivo del tratamiento es prevenir las manifestaciones clínicas y revertir posibles los síntomas, a partir de mantener los rangos de normalidad de los niveles plasmáticos de carnitina. Existe evidencia de la efectividad de la suplementación dietaria oral de L-carnitina administrada de forma diaria y sobre la necesidad de evitar los períodos de ayuno prolongados. El tratamiento se considera seguro, aunque no existen estudios sobre la seguridad del consumo a largo plazo. Los programas de las CC.AA. refieren una buena evolución de los casos identificados.</p> <p>VLCADD: El diagnóstico habitual se realiza en base a la clínica y al estudio de las acilcarnitinas en sangre mediante la MS/MS. En pacientes con VLCADD las acilcarnitinas C12, C14, C14:1, C14:2 y C16 presentan valores por encima de los umbrales de normalidad; siendo la acumulación de C14:1, la que se emplea como marcador primario. Se observan niveles anormales de acilcarnitinas, especialmente de C14:1 y C14:2, en períodos de estrés metabólico. De esta forma, si la muestra es tomada precozmente (inmediatamente después del parto), el diagnóstico se dificulta pudiendo obtener resultados FP en neonatos sanos pero que están atravesando un estado catabólico postparto. Contrariamente, en neonatos realmente afectados por la enfermedad que se encuentran en un estado anabólico, los niveles de estos metabolitos pueden estar moderadamente elevados o normales, llevando a no ser correctamente identificados y diagnosticados. Para la confirmación diagnóstica se utiliza la medición de la actividad de la enzima VLCAD en los fibroblastos y linfocitos, así como también el análisis del gen <i>ACADVL</i>. Se recomienda la toma de muestra a las 72 h después del parto. El diagnóstico se confirma si se identifican en el análisis genético dos variantes patogénicas ("<i>biallelic pathogenic variants</i>") en los cromosomas del gen <i>ACADVL</i>. Recientemente el "<i>Clinical Genome Resource</i>" ha propuesto la clasificación de los heterocigotos como variantes benignas.</p> <p>El tratamiento para VLCADD se fundamenta en restricciones dietéticas y en evitar el ayuno. De esta forma, el objetivo es prevenir y controlar los episodios de manifestaciones agudas, así como revertir los síntomas en caso de existir. Recomendaciones adicionales incluyen el uso de suplementos nutricionales bajos en grasa y triglicéridos de cadena media (aceite de MCT, por su sigla en inglés "<i>medium chain triglycerides</i>") o con triheptanoína, la cual es una fuente sintética de ácidos grasos de 7 átomos de carbono con la misma actividad que el aceite de MCT. La suplementación con L-carnitina es controvertida y actualmente no existe un consenso sobre su utilización como tratamiento de VLCADD. Se identifican dos fármacos que se encuentran en fase de investigación.</p>	≈

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo			
	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Tratamiento	<p>10. ¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o calidad de vida, y que sea más efectiva si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática?</p> <p><i>Debe existir evidencia científica de suficiente calidad que demuestre que la intervención terapéutica en una fase asintomática es más eficaz que la realizada en fase sintomática en cuanto a beneficio en la mortalidad prematura y/o en la calidad o calidad de vida.</i></p>	<p>CUD: El tratamiento con L-carnitina previene y mejora los síntomas de la enfermedad. Se estima que hasta el 70% de los casos que comienzan y mantienen el tratamiento con L-carnitina incrementan y mantienen sus niveles de C0 y los síntomas remiten o no se manifiestan.</p> <p>Del total de casos identificados y diagnosticados por cribado dentro de los estudios incluidos en esta revisión, el 2,1% (n=6) presentó síntomas al momento del diagnóstico; mientras que en los programas de las CC.AA. no se reportan casos sintomáticos al diagnóstico y la evolución de los mismos fue favorable. La mayoría de los síntomas reportados en los estudios fueron de leves a moderados (fatiga y/o debilidad muscular y/o mialgia) y solo uno presentó cardiomiopatía leve. Todos los casos sintomáticos remitieron sus síntomas una vez iniciado el tratamiento, aunque existe escasa información sobre su evolución a largo plazo. En este sentido, se notificaron 3 casos con síntomas tras el diagnóstico (coma hipoglucémico y debilidad muscular), falleciendo uno de ellos debido a la discontinuación del tratamiento. Otro programa reporta tres fallecimientos también debidos al abandono del tratamiento.</p> <p>No obstante, no existe evidencia suficiente para establecer cómo influye el tratamiento precoz en cuanto al pronóstico, supervivencia o calidad de vida ni tampoco si este es más efectivo en la fase de latencia que en la fase asintomática. Se identifica la limitación de la falta de estudios de seguimiento a largo plazo, lo cual puede explicar las incertidumbres encontradas. Esta limitación es habitual en los estudios sobre enfermedades raras.</p>	≈
		<p>VLCADD: En la VLCADD se ha postulado que, con la introducción del tratamiento, todos los casos permanecerían asintomáticos. En esta revisión, dos estudios aportaron información sobre el estado de salud de los RN en el momento del diagnóstico. Un estudio informó un caso sintomático al diagnóstico que remitió con el tratamiento. El RN presentó síntomas al primer día de vida, mientras que el diagnóstico se confirmó al día 6. El otro estudio solamente informó un caso sintomático al momento del cribado sin realizar más especificaciones. Un estudio notifica el fallecimiento 3 casos al realizar un seguimiento de un año, de los cuales uno falleció a las 48 h de vida. Respecto a los programas de las CC.AA., solo se detectó un caso sintomático al diagnóstico, previo a recibir el resultado del cribado. En el mismo programa, refieren 2 casos que evolucionaron a una cardiopatía, pero con un buen control; y un caso de muerte súbita a las 48 h de vida. Para el resto de los casos y en los diferentes programas, la evolución fue normal y buena.</p> <p>Se identifica la limitación de la falta de estudios de seguimiento a largo plazo, lo cual puede explicar las incertidumbres encontradas. Esta limitación es habitual en los estudios sobre enfermedades raras.</p>	≈
	<p>11. ¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a este problema de salud?</p> <p><i>El acceso a las pruebas diagnósticas de confirmación y al tratamiento debe estar previsto y ser posible en un tiempo corto.</i></p>	<p>Tras el diagnóstico de estas EEM, se realiza una evaluación clínica de rutina. En el caso de presentar síntomas, como una descompensación metabólica o alguna afectación cardíaca, se instaura tratamiento específico.</p> <p>En cuanto a la CUD, el inicio del tratamiento con L-carnitina se realiza inmediatamente tras la confirmación diagnóstica. Las dosis se establecen de forma individualizada, aunque suelen oscilar entre los 100-400 mg/kg/día, realizando tres dosis al día. También se transmiten pautas para evitar los ayunos prolongados.</p> <p>En el caso de la VLCADD, el tratamiento de elección incluye instaurar medidas preventivas para evitar los ayunos a través de una dieta fraccionada y frecuente, con un adecuado aporte de grasas. En personas adultas se recomienda limitar y controlar el ejercicio físico intenso. La implementación de suplementos y/o fármacos es controvertido y no existe consenso.</p>	✓

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo			
	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Programa de cribado	<p>12. ¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o la morbilidad?</p> <p>La eficacia en la reducción <i>del riesgo de mortalidad o morbilidad debe estar claramente demostrada, basado en estudios científicos de calidad.</i></p>	<p>CUD: No existe evidencia de calidad sobre la eficacia del cribado para reducir la mortalidad o morbilidad. En la actual revisión, la poca información que existe respecto a los síntomas al momento del diagnóstico refiere que el 2,1% de los casos presentaron síntomas en el momento del diagnóstico. Mientras que, en los programas de las CC.AA., ningún RN presentó síntomas al diagnóstico y su evolución fue favorable. Mismo así, una limitación es la falta de estudios comparativos de resultados en salud de niños cribados frente a no cribados, especialmente teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad rara.</p> <p>VLCADD: No existe evidencia de calidad sobre la eficacia del cribado para reducir la mortalidad o morbilidad. Se identificaron dos estudios en los que se reportaron casos sintomáticos al momento del diagnóstico. Uno de ellos reportó un RN que debutó el primer día de vida y recibió la confirmación diagnóstica el día 6. El otro estudio solamente informó un caso sintomático al momento del cribado sin realizar más especificaciones. En la mayoría de los programas no se informó sobre el tiempo de seguimiento y solo dos programas reportaron un seguimiento ≥ 1 año. Se destaca un estudio que notificó 3 fallecimientos durante un seguimiento de 1 año, entre ellos una muerte súbita a 48 h de vida. El Programa de Andalucía Oriental reporta también una muerte súbita a las 48 h de vida.</p>	<p>≈</p> <p>≈</p>
	<p>13. ¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos?</p> <p><i>Antes de introducir un programa de cribado es necesario evaluar el impacto previsto en términos de prevención de discapacidad o muerte prematura.</i></p>	<p>Determinar el equilibrio entre los beneficios y los riesgos de un programa de cribado resulta desafiante. Por un lado, se destacan los beneficios directos para los RN detectados, donde la detección temprana podría reducir la morbimortalidad y las discapacidades asociadas, mejorando así su pronóstico. Sin embargo, dada la baja prevalencia de las enfermedades evaluadas, el número de RN beneficiados sería limitado. Además, la evidencia sobre los beneficios suele ser de baja calidad, y a veces solo se cuenta con pruebas indirectas. La falta de datos a largo plazo sobre los resultados del cribado también representa un desafío.</p> <p>Aunque se reconocen posibles beneficios familiares o sociales, el consenso mayoritario es que la justificación del cribado debe centrarse en el beneficio directo para el recién nacido. Por otro lado, los riesgos derivados del cribado se centran en los FP, que pueden causar ansiedad y preocupación en los padres, así como sobrediagnóstico y sobretratamiento de formas leves o asintomáticas de la enfermedad.</p> <p>CUD: El principal beneficio del cribado, definido como la prevención de la mortalidad y la morbilidad, no es concluyente. En relación a los riesgos, el % FP global teniendo en cuenta los estudios incluidos fue de 0,05%. En términos de sobrediagnóstico, se ha observado un aumento de su incidencia con la implementación del cribado.</p> <p>La identificación de un elevado número de FP es un aspecto que debe tenerse especialmente en cuenta, teniendo en cuenta el riesgo que supone tanto para el RN como para la madre y allegados. Por un lado, estaría instaurándose un tratamiento innecesario sobre los RN (sobretratamiento), y por otro daría lugar a ansiedad y preocupación sobre la familia. Además, no existe un consenso respecto a cómo clasificar las mutaciones heterocigotas, aunque debe mencionarse que el objetivo del cribado en los programas de las CC.AA. es la identificación de las variantes homocigotas. Teniendo esto en cuenta, podría verse sobre estimado el número de FP en ciertos estudios. En cuanto al CUD, a pesar de que el tratamiento se considera seguro, no se conocen sus efectos a largo plazo. Existen incertidumbres respecto al porcentaje de RN que desarrollarían síntomas a largo plazo de no implementarse tratamiento.</p> <p>VLCADD: El principal beneficio del cribado, definido como la prevención de la mortalidad y la morbilidad, no es concluyente. En relación a los riesgos, el % FP asociado a las estrategias de cribado en una etapa es de 0,0078%.</p> <p>Se observa variabilidad en la valoración de las mutaciones para el diagnóstico, por lo cual, se identifica variabilidad en el número de FP identificados. Debe tenerse en cuenta el número de FP identificados en los programas incluidos. No se identifica consenso respecto a los beneficios del tratamiento, teniendo en cuenta la escasa evidencia disponible, así como el reporte de estudios en los cuales se identifican síntomas a pesar de instaurarse el tratamiento. Adicionalmente, los tiempos de seguimiento en los programas incluidos no son reportados o son escasos, lo cual no permite conocer los beneficios del tratamiento a largo plazo.</p>	<p>≈</p> <p>≈</p>
	<p>14. ¿Cuál es la población diana definida?</p> <p><i>Debe existir una población diana bien definida en la que se puedan identificar e invitar a todos los individuos.</i></p>	<p>Los programas de cribado de detección precoz de EEM tienen como población objetivo a todos los neonatos del área cubierta por el programa, siendo habitual que alcance a todos los RN de hospitales y maternidades.</p>	<p>✓</p>

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo			
	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Programa de cribado	<p>15. ¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?</p> <p><i>Debe existir una evaluación económica completa que permita conocer el impacto económico de todo el programa de cribado, con una metodología adecuada a cada caso concreto.</i></p>	<p>En España, dentro del marco de actividades de la RedETS, el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud (SESCS) ha evaluado el coste-efectividad del cribado neonatal de ambas patologías comparado con el no cribado. En ambos casos concluye que la incorporación de ambos EEM al programa de cribado neonatal del SNS sería coste-efectivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CUD, el coste para el SNS sería de 296.682,24 € (0,66 € por neonato) (actualizado a 2024: 367.967, 88 €) si se implantara el cribado, mientras que sería de 47.606,22 € (actualizado a 2024: 58.374, 88 €) (0,11 € por neonato) si se continuara sin incluir la enfermedad. El incremento en los costes sería de 249.067,02 € (0,55 € por neonato) (actualizado a 2024: 308.912,09 €), y en AVG de 17,52, lo que resultaría en coste incremental por AVG de 14.2717,56 €/AVG. • VLCADD: el coste sería de 449.859,94 € (1,00 € por neonato) (actualizado a 2024 correspondería a 557.949,80 €) si se implanta la patología en el programa de cribado, mientras que si se mantiene sin incluir el coste sería de 188.923,47 € (0,42 € por neonato) (actualizado a 2024: 234.316,86 €). Por tanto, supondría un sobre coste de 260.936,46 € (actualizado a 2024 en 323.632,93 €) (0,58 € por neonato). La inclusión de la VLCADD incurriría en un gasto adicional para el SNS acompañado de una mejora en los resultados de salud de la población cribada. El coste a pagar por esta mejora en salud oscilaría los 10.724 €/AVG. 	✓
	<p>16. El programa completo ¿es aceptable desde el punto de vista sanitario, social y ético?</p> <p><i>El programa debe ser aceptable desde punto de vista clínico, social y ético. Todo el programa debe promover la equidad en el acceso y garantizar que no exacerba desigualdades existentes. Además de asegurar que se respeta la autonomía y confidencialidad.</i></p>	<p>Es posible asumir que el programa de cribado desarrollado en el SNS cuenta con gran aceptación, debido a su elevada tasa de participación. Resulta poco probable que la ampliación de las EEM incluidas dentro del mismo tenga consecuencias negativas en cuanto a la organización sanitaria, social y también desde el punto de vista jurídico. Debe tenerse en cuenta, que estas patologías son poco frecuentes, por lo tanto, podrían identificarse pocos resultados. Sin embargo, debido a que el programa ya se encuentra instaurado y el mismo utiliza la misma técnica MS/MS para la detección de las patologías, no debería dificultarse la inclusión de otras patologías.</p>	✓
	<p>17. ¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?</p> <p><i>Hay que asegurar que los resultados finales a medir son accesibles y están acordados de antemano. Sera requisito inexcusable contar con un sistema de información adecuado que permita su completa evaluación respecto al impacto en salud.</i></p>	<p>Los principales resultados de un programa de cribado son los relativos reducción de la carga de la enfermedad, es decir, la disminución de la mortalidad y morbilidad y el aumento en la supervivencia y calidad de vida. Por ello es indispensable contar con aplicaciones informáticas específicas que permita evaluar si las actividades o procesos desarrollados se ajustan a las necesidades en salud, tanto desde la perspectiva de la población como del sistema sanitario. Esta información servirá de ayuda para medir el cumplimiento de objetivos, el establecimiento de prioridades y la toma de decisiones.</p> <p>Actualmente, el SNS cuenta con un sistema de información (SICN) que permite en los niveles autonómico y estatal realizar un correcto seguimiento y evaluación de los programas de cribado neonatal. Este sistema (SICN) se implementó en 2016, a través del cual se recogen y gestionan los datos procedentes de todas las CC.AA., y permite la medición de los objetivos e indicadores de calidad de cada una de las enfermedades incluidas en el programa de cribado neonatal del SNS. El análisis y evaluación de la situación del programa respecto al cumplimiento de estos objetivos, permite establecer planes de mejora para alcanzar el nivel óptimo de eficiencia y obtener una visión global de la incidencia y evolución de cada una de las enfermedades incluidas en el PCN.</p> <p>Es recomendable que antes de la implementación del cribado, se consensue un protocolo/algoritmo de cribado específico, basado en la evidencia científica y la opinión de expertos, así como la definición de los indicadores de calidad específicos que permitan evaluar el resultado del programa.</p>	✓
	<p>18. ¿Es el programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud?</p> <p><i>Programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud: debe existir una valoración explícita del impacto que el programa tendrá en el sistema de salud en que se va a integrar. Precisar una evaluación de la infraestructura y los recursos, tanto materiales como humanos, y de la capacidad del sistema para absorber la carga de trabajo derivada del programa.</i></p>	<p>Actualmente, existe un programa de cribado de EEM implantado a nivel nacional que incluye 11 patologías, y a nivel autonómico las patologías evaluadas están incluidas en las carteras complementarias de 11 CC.AA. y las dos CiA (12 para la CUD debido a que se incluye también en la Comunitat Valenciana). Observando que la técnica MS/MS utilizada es la misma para todas las patologías, su implantación se vería facilitada. El impacto posterior no debería suponer un problema, debido a ser patologías poco frecuentes.</p>	✓

Fuente: elaboración propia. ✓ Cumple el criterio, XNo cumple con el criterio, ≈ Lo cumple parcialmente.

Tabla 29. Comparativa del grado de cumplimiento de los criterios clave.

Criterio de implementación			CUD		VLCADD	
			2014	2024	2014	2024
Enfermedad	1. ¿Es la enfermedad a cribar un problema de salud importante?	La enfermedad objeto de cribado debe ser un problema importante de salud pública en cuanto a carga de enfermedad, considerando la mortalidad, morbilidad, discapacidad y el coste social	✓	✓	✓	✓
	2. ¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos? ¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?	Enfermedad bien definida y con historia natural conocida: la enfermedad debe estar bien definida, con criterios diagnósticos claros y la frontera de lo que se clasifica como enfermedad de lo que no lo debe ser explícita, con un criterio diagnóstico dicotómico.	±	✓	✓	✓
	3. ¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado en la intervención?	Debe existir un periodo de latencia detectable, con una duración suficiente como para que sea factible la realización del proceso de cribado completo. Este periodo de latencia debe cumplirse en la mayoría de los casos de la enfermedad (> 80%).	✓	✓	✓	±
	4. ¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado?	Intervenciones de prevención primaria coste-efectivas implantadas: los costes y beneficios del cribado, y las actividades de intervención derivadas, siempre se deben evaluar respecto a otras estrategias alternativas de control de la enfermedad.	✓	NA	✓	NA
Prueba de cribado	5. ¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?	Prueba simple y segura: la prueba con la que se inicia el proceso de cribado debe ser en principio sencilla de realizar e interpretar.	±	✓	±	✓
	6. ¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?	La prueba debe ser válida, es decir, debe medir realmente aquello que se quiere medir. La validez incluye los conceptos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo. Es importante seleccionar métodos que ofrezcan la menor tasa de FP posible, sin sacrificar el valor predictivo positivo. La prueba debe ser reproducible y fiable, es decir, debe existir una alta concordancia en su interpretación por uno o varios profesionales sanitarios. La prueba debe ser eficiente y que minimice los costes.	±	±	±	±
	7. ¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana?	La prueba debe ser aceptable para la población diana, teniendo en cuenta la diversidad social y cultural, y las peculiaridades de grupos desfavorecidos o de población discapacitada.	✓	✓	✓	✓
	8. ¿Son explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar?	Criterios para la selección de mutaciones a incluir: si la prueba de cribado tiene como objetivo detectar mutaciones genéticas, los criterios que se han usado para seleccionar las mutaciones concretas que se van a incluir en las pruebas de cribado de entre todas las posibles, deben ser explícitos y claros.	NA	NA	NA	NA
Diagnóstico de confirmación y tratamiento	9. ¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico de los resultados positivos a la prueba de cribado y el tratamiento de las personas con diagnóstico definitivo?	Evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento: debe existir un acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico a seguir en las personas con resultado positivo en la prueba de cribado y el tratamiento de las personas con diagnóstico definitivo.	✓	±	✓	±
	10. ¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad?	Debe existir evidencia científica de suficiente calidad que demuestre que la intervención terapéutica en una fase asintomática es más eficaz que la realizada en fase sintomática en cuanto a beneficio en la mortalidad prematura y/o en la calidad de vida.	±	±	±	±
	11. ¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a ese problema de salud?	Atención sanitaria habitual optimizada: el acceso a las pruebas diagnósticas de confirmación y al tratamiento debe estar previsto y ser posible en un tiempo corto.	✓	✓	✓	✓

Criterio de implementación			CUD		VLCADD	
			2014	2024	2014	2024
Programa de cribado	12. ¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción del riesgo de mortalidad y morbilidad?	Evidencia de eficacia en la reducción del riesgo de mortalidad o morbilidad debe estar claramente demostrada, basado en estudios científicos de calidad.	±	±	±	±
	13. ¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos, en términos de prevención de discapacidad o muerte prematura?	Beneficio que supere los potenciales riesgos: antes de introducir un programa de cribado es necesario evaluar el impacto previsto en términos de prevención de discapacidad o muerte prematura.	±	±	±	±
	14. ¿Cuál es la población diana definida?	Población diana bien definida: debe existir una población diana bien definida en la que se puedan identificar e invitar a todos los individuos.	✓	✓	✓	✓
	15. ¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?	Existe una evaluación económica de alta calidad metodológica realizada en 2013 por SESCO en el marco de RedETS (cita), en la que se analizó la eficiencia de incorporar la CUD y la VLCADD al programa de cribado nacional.	✓	✓	✓	✓
	16. El programa completo ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?	Programa completo aceptable: el programa debe ser aceptable desde punto de vista clínico, social y ético. Todo el programa debe promover la equidad en el acceso y garantizar que no exacerba desigualdades existentes. Además de asegurar que se respeta la autonomía y confidencialidad	✓	✓	✓	✓
	17. ¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?	Evaluación y calidad. Hay que asegurar que los resultados finales a medir son accesibles y están acordados de antemano. Será requisito inexcusable contar con un sistema de información adecuado que permita su completa evaluación respecto al impacto en salud	±	✓	±	✓
	18. ¿Es el programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud?	Debe existir una valoración explícita del impacto que el programa tendrá en el sistema de salud en que se va a integrar. Precisar una evaluación de la infraestructura y los recursos, tanto materiales como humanos, y de la capacidad del sistema para absorber la carga de trabajo derivada del programa.	±	✓	±	✓

Fuente: elaboración propia. ✓: cumple el criterio; ✗: no cumple el criterio; ±: lo cumple parcialmente; NA: no aplica.

Autoría

Guadalupe García. Universidad Santiago de Compostela (USC). Selección de estudios, extracción, análisis y síntesis de datos, redacción y aceptación del documento.

Ana María Vázquez Castelo. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Selección de estudios, revisión y aceptación del documento.

Cristina Candal Pedreira. Universidad Santiago de Compostela (USC). Selección de estudios, extracción, análisis y síntesis de datos, redacción y aceptación del documento.

Paula Cantero Muñoz. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Coordinación. Diseño del protocolo, redacción, revisión y aceptación del documento.

Leonor Varela Lema. Universidad Santiago de Compostela (USC). Selección de estudios, resolución de conflictos, revisión y aceptación del documento.

Beatriz Casal Acción. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Diseño y ejecución de la estrategia de búsqueda, revisión y aceptación del documento.

Secretaría

Noemí Raña Villar. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

Revisión externa

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de valoración crítica por parte de profesionales expertos en el tema.

Revisores externos y otros colaboradores

María Luz Couce Pico. Jefa de servicio de Neonatología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. En representación de la Sociedad española de neonatología (SeNeo).

Miguel Ángel Martínez Olmos. Jefe del servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. En representación de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE) Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela-IDIS. Investigador del CIBEROBN del ISCIII.

Sociedades Científicas colaboradoras

Sociedad Española de Neonatología (SeNeo)

Sociedad Española de Nutrición clínica y Metabolismo (SENPE)

Además, se contactó con las siguientes organizaciones científicas de las que no se obtuvo respuesta: Sociedad española de errores innatos del metabolismo (SEEIM); Federación española de enfermedades metabólicas y hereditarias (FEEMH), Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER).

Declaración de intereses

Los/las autores/as, sociedades científicas y revisores externos que han participado en este proyecto han completado un formulario de declaración de intereses de los últimos tres años.

Tras la aplicación del procedimiento de gestión de conflictos de interés de la RedETS, se declara que un revisor externo declaró un conflicto que se consideró irrelevante según el procedimiento de gestión de conflictos de interés, y por tanto, el revisor no fue excluido del proyecto. Los demás miembros del grupo de trabajo y revisores involucrados han declarado no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados en el informe de evaluación según el formulario de declaración de intereses de Avalia-t.

Referencias bibliográficas

1. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Boletín Oficial del Estado, núm 222 (16-09-2006).
2. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Estado de la evidencia y recomendaciones sobre actividades de cribado en el SNS. Madrid: Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social; 2019.
3. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010.
4. Ministerio de Sanidad, Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Proyecto de Orden por la que se modifican los anexos I, II, III, VI y VII del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024 [consultado 25 abr 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/normativa>
5. 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). Santiago de Compostela: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, Avalia-t; 2015.
6. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal. Sistema de Información del programa poblacional de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.
7. Castilla Rodríguez I, Vallejo Torres L, Couce Pico ML, del Toro Riera M, Gorostiza Hormaetxe I, García Hernández L, et al. Coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD). Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
8. Castilla Rodríguez I, Vallejo Torres L, Couce Pico ML, del Toro Riera M, Gorostiza Hormaetxe I, García Hernández L, et al. Coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia primaria de carnitina. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. PubMed PMID: 28935701.

10. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529-36. PubMed PMID: 22007046.
11. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898. PubMed PMID: 31462531.
12. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919. PubMed PMID: 27733354.
13. The GRADE Working Group. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (short GRADE) [Internet]. 2021 [consultado 27 feb 2021]. Disponible en: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
14. Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:68. PubMed PMID: 22989098.
15. Orphanet [Base de datos en línea]. 2019. [actualizado mayo 2019; consultado abril 2024] Deficiencia sistémica primaria de carnitina. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease>
16. Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(10):2422-35. PubMed PMID: 26828774.
17. Genetics Home Reference [Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2023. Conditions: Primary carnitine deficiency. Disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov/>
18. Lefevre CR, Labarthe F, Dufour D, Moreau C, Faucher M, Rollier P, et al. Newborn Screening of Primary Carnitine Deficiency: An Overview of Worldwide Practices and Pitfalls to Define an Algorithm before Expansion of Newborn Screening in France. *Int J Neonatal Screen.* 2023;9(1). PubMed PMID: 36810318.
19. Sun Y, Wang YY, Jiang T. Clinical features and genotyping of patients with primary carnitine deficiency identified by newborn screening. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(8):879-83. PubMed PMID: 28753539.
20. Dulín Iñiquez EEG, I, Espada Sáez-Torre M, Pàmpols Ros T, Zubizarreta Alberdi R. Actividad de los programas de cribado neonatal en España. Revisión desde sus inicios hasta 2016. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021.
21. El-Hattab AW. Systemic Primary Carnitine Deficiency. 2012. En: Adam MPF, J., Mirzaa GM, Pagon RAW, S. E., Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, et al. (eds). *GeneReviews®* [Monografía en internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2012.

22. Rasmussen J, Nielsen OW, Janzen N, Duno M, Gislason H, Kober L, 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. PubMed PMID: 23653224.
23. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS. Informe de evaluación del Programa de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud año 2021. Ministerio de Sanidad; 2024.
24. Li FY, El-Hattab AW, Bawle EV, Boles RG, Schmitt ES, Scaglia F, et al. Molecular spectrum of SLC22A5 (OCTN2) gene mutations detected in 143 subjects evaluated for systemic carnitine deficiency. *Hum Mutat.* 2010;31(8):E1632-51. PubMed PMID: 20574985.
25. 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. PubMed PMID: 21922592.
26. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff [Base de datos en línea]. 2023. [actualizado 2023; consultado abril 2024] SLC22A5. Disponible en: <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=SLC22A5>
27. UK National Screening Committee. Screening for Carnitine Transporter Deficiency. External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC). Version 4., 2014. Disponible en: https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=472
28. Shibbani K, Fahed AC, Al-Shaar L, Arabi M, Nemer G, Bitar F, et al. Primary carnitine deficiency: novel mutations and insights into the cardiac phenotype. *Clin Genet.* 2014;85(2):127-37. PubMed PMID: 23379544.
29. Stanley CA, DeLeeuw S, Coates PM, Vianey-Liaud C, Divry P, Bonnefont JP, et al. Chronic cardiomyopathy and weakness or acute coma in children with a defect in carnitine uptake. *Ann Neurol.* 1991;30(5):709-16. PubMed PMID: 1763895.
30. Crefcoeur LL, Visser G, Ferdinandusse S, Wijburg FA, Langeveld M, Sjouke B. Clinical characteristics of primary carnitine deficiency: A structured review using a case-by-case approach. *J Inherit Metab Dis.* 2022;45(3):386-405. PubMed PMID: 34997761.
31. Leslie ND, Saenz-Ayala S. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2009. En: Adam MPF, J., Mirzaa GM, Pagon RAW, S. E., Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, et al. (eds). *GeneReviews®* [Monografía en internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2009.
32. Maier EM, Mutze U, Janzen N, Steuerwald U, Nennstiel U, Odenwald B, et al. Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(6):1043-62. PubMed PMID: 37603033.

33. Liu G, Liu X, Lin Y. Newborn screening for inborn errors of metabolism in a northern Chinese population. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2023;36(3):278-82. PubMed PMID: 36662638.
34. Crefcoeur L, Ferdinandusse S, van der Crabben SN, Dekkers E, Fuchs SA, Huidekoper H, et al. Newborn screening for primary carnitine deficiency: who will benefit? - a retrospective cohort study. *J Med Genet.* 2023. PubMed PMID: 37487700.
35. Liammongkolkul S, Boonyawat B, Vijarnsorn C, Tim-Aroon T, Wasant P, Vatanavicharn N. Phenotypic and molecular features of Thai patients with primary carnitine deficiency. *Pediatr Int.* 2023;65(1):e15404. PubMed PMID: 36321377.
36. Li X, He J, He L, Zeng Y, Huang X, Luo Y, et al. Spectrum Analysis of Inherited Metabolic Disorders for Expanded Newborn Screening in a Central Chinese Population. *Front Genet.* 2021;12:763222. PubMed PMID: 35095998.
37. Chang S, Yang Y, Xu F, Ji W, Zhan X, Gao X, et al. Clinical, biochemical, and molecular genetic characteristics of patients with primary carnitine deficiency identified by newborn screening in Shanghai, China. *Front Genet.* 2022;13:1062715. PubMed PMID: 36568374.
38. Newborn Screening Ontario. Annual Report. Calendar Year 2022. Ottawa: Newborn Screening Ontario; 2022. [consultado 2023]. Disponible en: <https://www.newbornscreening.on.ca>
39. Schiergens KA, Weiss KJ, Roschinger W, Lotz-Havla AS, Schmitt J, Dalla Pozza R, et al. Newborn screening for carnitine transporter defect in Bavaria and the long-term follow-up of the identified newborns and mothers: Assessing the benefit and possible harm based on 19 (1/2) years of experience. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;28:100776. PubMed PMID: 34178604.
40. Lin W, Wang K, Zheng Z, Chen Y, Fu C, Lin Y, et al. Newborn screening for primary carnitine deficiency in Quanzhou, China. *Clin Chim Acta.* 2021;512:166-71. PubMed PMID: 33181153.
41. Tan J, Chen D, Chang R, Pan L, Yang J, Yuan D, et al. Tandem Mass Spectrometry Screening for Inborn Errors of Metabolism in Newborns and High-Risk Infants in Southern China: Disease Spectrum and Genetic Characteristics in a Chinese Population. *Front Genet.* 2021;12:631688. PubMed PMID: 34394177.
42. Martin-Rivada A, Palomino Perez L, Ruiz-Sala P, Navarrete R, Cambra Conejero A, Quijada Fraile P, et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism within the expanded newborn screening in the Madrid region. *JIMD rep.* 2022;63(2):146-61. PubMed PMID: 35281663.

43. Cambra Conejero A, Martinez Figueras L, Ortiz Temprado A, Blanco Soto P, Martin Rivada A, Palomino Perez L, et al. Análisis de casos positivos de cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo en la Comunidad de Madrid. *Rev Esp Salud Publica*. 2020;94. PubMed PMID: 33372917.
44. Wins S, Verkerk PH, van der Ploeg K. The newborn blood spot screening in the Netherlands. *Monitor* 2020. Leiden, 2020.
45. The Task Force on the Pilot Study of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism. Evaluation of the 18-month “Pilot Study of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism” in Hong Kong. *HK J Paediatr* 2019;25:16-22.
46. Tangeraas T, Saeves I, Klingenberg C, Jorgensen J, Kristensen E, Gunnarsdottir G, et al. Performance of Expanded Newborn Screening in Norway Supported by Post-Analytical Bioinformatics Tools and Rapid Second-Tier DNA Analyses. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(3):51. PubMed PMID: 33123633.
47. Yang N, Gong LF, Zhao JQ, Yang HH, Ma ZJ, Liu W, et al. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Beijing. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(5):639-45. PubMed PMID: 32304307.
48. Lin Y, Xu H, Zhou D, Hu Z, Zhang C, Hu L, et al. Screening 3.4 million newborns for primary carnitine deficiency in Zhejiang Province, China. *Clin Chim Acta*. 2020;507:199-204. PubMed PMID: 32371215.
49. Allan L, Wibrand; F, Skogstrand; K, Cohen; A, Christensen; M, Rie Bak Jäpelt, et al. Danish expanded newborn screening is a successful preventive public health programme. *Danish Medical Journal*. 2020;67(1).
50. Wang T, Ma J, Zhang Q, Gao A, Wang Q, Li H, et al. Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by Tandem Mass Spectrometry in Suzhou, China: Disease Spectrum, Prevalence, Genetic Characteristics in a Chinese Population. *Front Genet*. 2019;10:1052. PubMed PMID: 31737040.
51. Zhou W, Li H, Huang T, Zhang Y, Wang C, Gu M. Biochemical, Molecular, and Clinical Characterization of Patients With Primary Carnitine Deficiency via Large-Scale Newborn Screening in Xuzhou Area. *Front Pediatr*. 2019;7:50. PubMed PMID: 30863740.
52. Guo K, Zhou X, Chen X, Wu Y, Liu C, Kong Q. Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism and Genetic Characteristics in a Chinese Population. *Front Genet*. 2018;9:122. PubMed PMID: 29731766.
53. Gallant NM, Leydiker K, Wilnai Y, Lee C, Lorey F, Feuchtbaum L, et al. Biochemical characteristics of newborns with carnitine transporter defect identified by newborn screening in California. *Mol Genet Metab*. 2017;122(3):76-84. PubMed PMID: 28711408.

54. Hassan FA, El-Mougy F, Sharaf SA, Mandour I, Morgan MF, Selim LA, et al. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Egypt: The first newborn screening pilot study. *J Med Screen*. 2016;23(3):124-9. PubMed PMID: 26790708.
55. Wilson C, Knoll D, de Hora M, Kyle C, Glamuzina E, Webster D. The decision to discontinue screening for carnitine uptake disorder in New Zealand. *J Inher Metab Dis*. 2019;42(1):86-92. PubMed PMID: 30740730.
56. Loeber JG, Platis D, Zetterstrom RH, Almashanu S, Boemer F, Bonham JR, et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonatal Screen*. 2021;7(1). PubMed PMID: 33808002.
57. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS. Programa de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de Evaluación. Año 2019. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021.
58. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS. Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública. Programa de cribado neonatal del sistema nacional de salud. Informe de evaluación. Año 2018. Ministerio de Sanidad; 2020.
59. 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. PubMed PMID: 17126586.
60. Wang SS, Rao J, Li YF, Zhang ZW, Zeng GH. Primary carnitine deficiency cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2014;174(1):171-3. PubMed PMID: 24746540.
61. Alhasaniah AH. l-carnitine: Nutrition, pathology, and health benefits. *Saudi J Biol Sci*. 2023;30(2):103555. PubMed PMID: 36632072.
62. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA [Sede web]. Madrid: Ministerio de Sanidad; [consultado 04 oct 2024]. Carnicor 300 mg/ml solución oral. Carnicor 100 mg/ml solución oral. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>
63. Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for carnitine. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006;46(1):23-8. PubMed PMID: 16901595.
64. 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. PubMed PMID: 22364411.
65. Crefcoeur LL, Melles MC, Bruning TA, Pereira RR, Langendonk JG. Primary carnitine deficiency is a life-long disease. *JIMD rep*. 2022;63(6):524-8. PubMed PMID: 36341172.

66. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. PubMed PMID: 33782057.
67. I. Castilla et al. Coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia primaria de carnitina. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud; 2014.
68. Genetics Home Reference [Base de datos en línea]. Bethesda U.S. National Library of Medicine; 2023. [actualizado jun 2023] Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov>
69. Orphanet [Base de datos en línea]. 2014. [actualizado feb 2014; consultado 30 ago 2023] Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease>
70. McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med*. 2011;13(3):230-54. PubMed PMID: 21325949.
71. Spiekerkoetter U, Krude H. Target Diseases for Neonatal Screening in Germany. *Dtsch*. 2022;119(17):306-16. PubMed PMID: 35140012.
72. Marsden D, Bedrosian CL, Vockley J. Impact of newborn screening on the reported incidence and clinical outcomes associated with medium- and long-chain fatty acid oxidation disorders. *Genet Med*. 2021;23(5):816-29.
73. Hesse J, Braun C, Behringer S, Matysiak U, Spiekerkoetter U, Tucci S. The diagnostic challenge in very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD). *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(6):1169-78. PubMed PMID: 30194637.
74. Obaid A, Nashabat M, Alfadhel M, Alasmari A, Al Mutairi F, Alswaid A, et al. Clinical, Biochemical, and Molecular Features in 37 Saudi Patients with Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency. *JIMD rep*. 2018;40:47-53. PubMed PMID: 28980192.
75. National Organization for Rare Disorders. Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LACD) - Symptoms, Causes, Treatment. Quincy (MA): NORD, 2020 Disponible en: <https://rarediseases.org/rare-diseases/very-long-chain-acyl-coa-dehydrogenase-deficiency-lcad/>
76. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff [Base de datos en línea]. 2023. VLCADD. Disponible en: <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=ACADVL>

77. Yamada K, Osawa Y, Kobayashi H, Hasegawa Y, Fukuda S, Yamaguchi S, et al. Serum C14:1/C12:1 ratio is a useful marker for differentiating affected patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from heterozygous carriers. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;21:100535. PubMed PMID: 31844625.
78. Flowers M, Dickson A, Miller MJ, Spector E, Enns GM, Baudet H, et al. Specifications of the ACMG/AMP guidelines for ACADVL variant interpretation. *Mol Genet Metab.* 2023;140(3):107668. PubMed PMID: 37549443.
79. ClinGen Clinical Genome Resource [Base de datos en línea]. [actualizado 20 feb 2018; consultado 10 oct 2023] ACADVL. Disponible en: <https://search.clinicalgenome.org/kb/genes/HGNC:92>
80. 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. PubMed PMID: 9973285.
81. Guía metabólica [Sede web]. Barcelona: Hospital Sant Joan de Déu Barcelona Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD).; [consultado 30 ago 2023]. Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD). Disponible en: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/ecm/defectos-v-oxidacion/info/deficiencia-acil-coa-deshidrogenasa-cadena-muy-larga-vlcad>
82. Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):527-32. PubMed PMID: 20449660.
83. Spiekerkoetter U, Sun B, Zytovicz T, Wanders R, Strauss AW, Wendel U. MS/MS-based newborn and family screening detects asymptomatic patients with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Pediatr.* 2003;143(3):335-42. PubMed PMID: 14517516.
84. Gregersen N, Andresen BS, Corydon MJ, Corydon TJ, Olsen RK, Bolund L, et al. Mutation analysis in mitochondrial fatty acid oxidation defects: Exemplified by acyl-CoA dehydrogenase deficiencies, with special focus on genotype-phenotype relationship. *Hum Mutat.* 2001;18(3):169-89. PubMed PMID: 11524729.
85. Bleeker JC, Kok IL, Ferdinandusse S, van der Pol WL, Cuppen I, Bosch AM, et al. Impact of newborn screening for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency on genetic, enzymatic, and clinical outcomes. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(3):414-23. PubMed PMID: 30761551.
86. Liebig M, Schymik I, Mueller M, Wendel U, Mayatepek E, Ruitter 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. PubMed PMID: 16950999.

87. UK National Screening Committee. Screening for Very Long Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC). London: UK NSC, 2014. [consultado abr 2024]. Disponible en: <https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk>
88. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wust RCI, Ferdinandusse S, L IJ, Wijburg FA, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(1):93-106. PubMed PMID: 29926323.
89. Norman C, Longo N. Medical Home Portal [Internet]. 2011 [actualizado mar 2020; consultado 01 sept 2023]. VLCADD. Diagnoses and Conditions. Disponible en: <https://www.medicalhomeportal.org/diagnoses-and-conditions/vlcadd>
90. Rovelli V, Manzoni F, Viau K, Pasquali M, Longo N. Clinical and biochemical outcome of patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2019;127(1):64-73. PubMed PMID: 31031081.
91. Upadia J, Noh G, Lefante JJ, Andersson HC. Biochemical and molecular characteristics among infants with abnormal newborn screen for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: A single center experience. *Mol Genet Metab Rep*. 2023;37:101002. PubMed PMID: 37671074.
92. German Society for Neonatal Screening. National Screening Report Germany 2020. Oberschleißheim: DGNS, 2022. [consultado sept 2023]. Disponible en: https://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-e_2020.pdf
93. Luders A, Blankenstein O, Brockow I, Ensenauer R, Lindner M, Schulze A, et al. Neonatal Screening for Congenital Metabolic and Endocrine Disorders-Results From Germany for the Years 2006-2018. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(7):101-8. PubMed PMID: 33835005.
94. Atkins AE, Tarini BA, Phillips EK, Calhoun A. Misclassification of VLCAD carriers due to variable confirmatory testing after a positive NBS result. *J Community Genet*. 2019;10(4):447-51. PubMed PMID: 30721391.
95. Diekman E, de Sain-van der Velden M, Waterham H, Kluijtmans L, Schielen P, van Veen EB, et al. The Newborn Screening Paradox: Sensitivity vs. Overdiagnosis in VLCAD Deficiency. *JIMD rep*. 2016;27:101-6. PubMed PMID: 26453363.
96. Merritt JL, 2nd, Vedal S, Abdenur JE, Au SM, Barshop BA, Feuchtbaum L, et al. Infants suspected to have very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2014;111(4):484-92. PubMed PMID: 24503138.
97. Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, Beazer J, Setlock T, Weihe TU, et al. Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1-2):23-37. PubMed PMID: 33093005.

98. Evans M, Andresen BS, Nation J, Boneh A. VLCAD deficiency: Follow-up and outcome of patients diagnosed through newborn screening in Victoria. *Mol Genet Metab.* 2016;118(4):282-7. PubMed PMID: 27246109.
99. Shiraishi H, Yamada K, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, et al. Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan; 2nd report QOL survey. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;20:100496. PubMed PMID: 31372341.
100. 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. PubMed PMID: 23053472.
101. Spiekerkoetter 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. PubMed PMID: 19399638.
102. Yamada K, Taketani T. Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *JOURNAL OF HUMAN GENETICS.* 2019;64(2):73-85.
103. Pena LD, van Calcar SC, Hansen J, Edick MJ, Walsh Vockley C, Leslie N, et al. Outcomes and genotype-phenotype correlations in 52 individuals with VLCAD deficiency diagnosed by NBS and enrolled in the IBEM-IS database. *Mol Genet Metab.* 2016;118(4):272-81. PubMed PMID: 27209629.
104. Merritt JL, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *ANNALS OF TRANSLATIONAL MEDICINE.* 2018;6(24).
105. Rinaldo P, Zafari S, Tortorelli S, Matern D. Making the case for objective performance metrics in newborn screening by tandem mass spectrometry. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006;12(4):255-61. PubMed PMID: 17183573.

Anexos

Anexo A. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en septiembre-octubre 2023, manteniéndose actualizada hasta enero 2024 con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

BÚSQUEDA ESPECÍFICA DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

International HTA Database. Septiembre 2023

#1	Acyl-CoA Dehydrogenase
#2	carnitine
#3	#1 OR #2

Cochrane Library (Wiley). Septiembre 2023

#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" or VLCAD or VLCADD or acadvl or vlcad):ti,ab,kw OR (carnitine* AND deficienc*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#2	MeSH descriptor: [Metabolic Diseases] explode all trees and with qualifier(s): [diagnosis - DI]
#3	#1 OR #2
#4	(screen* or "genetic testing" or "genetic test" or "mass spectrometry" or 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)
#5	#3 AND #4 with Cochrane Library publication date Between Jan 2013 and Aug 2023, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols

Embase, Medline (Ovid). Septiembre 2023

1	acyl coenzyme A dehydrogenase/
2	1 use medall
3	long chain acyl coenzyme A dehydrogenase/
4	3 use oomezd
5	((("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" or VLCAD or VLCADD or acadvl or vlcad)).ab,kw,ti.
6	2 or 4 or 5
7	tandem mass spectrometry/
8	((mass or ms) adj (spectrometr* or tandem)).af.
9	7 or 8
10	6 and 9
11	inborn error of metabolism/di [Diagnosis]
12	11 use oomezd
13	Metabolism, Inborn Errors/di [Diagnosis]
14	13 use medall

15	(metaboli* or enzyme*).ab,sh,ti.
16	(error or errors or defect* or disorder* or disease*).ab,sh,ti.
17	15 and 16
18	12 or 14 or 17
19	tandem mass spectrometry/
20	((mass or ms) adj (spectrometr* or tandem)).af.
21	19 or 20
22	newborn screening/
23	22 use oemezd
24	Neonatal Screening/
25	24 use medall
26	(neonat* or "neo natal" or newborn* or "new born" or infant*).ab,sh,ti.
27	(diagnos* or screen*).ab,sh,ti.
28	mass screening/
29	27 or 28
30	26 and 29
31	23 or 25 or 30
32	18 and 21 and 31
33	exp Meta Analysis/
34	((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw.
35	(systematic adj (review* or overview*)).tw.
36	or/33-35
37	cancerlit.ab.
38	cochrane.ab.
39	(embase or medline).ab.
40	(psychlit or psyclit).ab.
41	(psychinfo or psycinfo).ab.
42	(cinahl or cinhal).ab.
43	science citation index.ab.
44	bids.ab.
45	or/37-44
46	reference lists.ab.
47	bibliograph\$.ab.
48	hand-search\$.ab.
49	manual search\$.ab.
50	relevant journals.ab.
51	or/46-50
52	data extraction.ab.
53	selection criteria.ab.
54	52 or 53

55	review.pt.
56	54 and 55
57	letter.pt.
58	editorial.pt.
59	animal/
60	human/
61	59 not (59 and 60)
62	or/57-58,61
63	36 or 45 or 51 or 56
64	63 not 62
65	64 use oomezd
66	Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\$.tw. or metaanaly\$.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/
67	(cochrane or embase or (psychlit or psychlit) or (psychinfo or psycinfo) or (cinahl or cinhal) or "science citation index" or bids or cancerlit).ab.
68	(reference list\$ or bibliograph\$ or hand-search\$ or relevant journals).mp. or manual search\$.ab.
69	selection criteria.mp. or data extraction.ab.
70	Review/
71	69 and 70
72	Comment/ or Letter/ or Editorial/
73	Animals/
74	Humans/
75	73 and 74
76	73 not 75
77	72 or 76
78	66 or 67 or 68 or 69 or 71
79	78 not 77
80	79 use medall
81	10 or 32
82	65 and 81
83	80 and 81
84	82 or 83
85	limit 84 to yr="2013 -Current"

Web of Science, Core collection (Clarivate Analytics, subscripción FECYT)

1	TS=(("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" or VLCAD or VLCADD or acadvl or vlcad))
2	TI=(("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" or VLCAD or VLCADD or acadvl or vlcad))
3	#2 OR #1
4	(TS=(carnitin* deficienc*)) OR TS=(carnitin* deficienc*)
5	#4 OR #3

6	(TS=(screen* or "genetic testing" or "genetic test" or "mass spectrometry" or 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 TI=(screen* or "genetic testing" or "genetic test" or "mass spectrometry" or 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	#6 AND #5
8	#6 AND #5 and 2024 or 2023 or 2022 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 or 2014 or 2013 (Publication Years)
9	#6 AND #5 and 2024 or 2023 or 2022 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 or 2014 or 2013 (Publication Years) and Review Article (Document Types)

Epistemonikos. Septiembre 2023

VLCADD	(title:(title:(("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" OR VLCAD OR VLCADD OR acadvl OR vlcad) OR abstract:(("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" OR VLCAD OR VLCADD OR acadvl OR vlcad)) AND (title:(screen* OR "genetic testing" OR "genetic test" OR "mass spectrometry" OR 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 abstract:(screen* OR "genetic testing" OR "genetic test" OR "mass spectrometry" OR 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 abstract:(title:(("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" OR VLCAD OR VLCADD OR acadvl OR vlcad) OR abstract:(("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" OR VLCAD OR VLCADD OR acadvl OR vlcad)) AND (title:(screen* OR "genetic testing" OR "genetic test" OR "mass spectrometry" OR 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 abstract:(screen* OR "genetic testing" OR "genetic test" OR "mass spectrometry" OR 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))))))
CUD	(title:(carnitin* deficienc*) OR abstract:(carnitin* deficienc*)) AND (title:(screen* OR "genetic testing" OR "genetic test" OR "mass spectrometry" OR 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 abstract:(screen* OR "genetic testing" OR "genetic test" OR "mass spectrometry" OR 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))

BUSQUEDA ESPECIFICA DE ESTUDIOS PRIMARIOS

Cochrane Library (Wiley). Septiembre 2023

#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")) or VLCAD or VLCADD or acadvl or vlcad):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#2	(carnitin* and deficienc*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	#1 OR #2
#4	((neonat* or "neo natal" or newborn* or "new born" or infant*):ti,ab,kw AND ((diagnos* or screen*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	("mass screening"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6
#8	(mass or ms):ti,ab,kw AND (spectrometr* or tandem):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#9	#3 AND #8
#10	#7 OR #9 central

Embase, Medline (Ovid). Octubre 2023

1	acyl coenzyme A dehydrogenase/
2	1 use medall
3	long chain acyl coenzyme A dehydrogenase/
4	3 use oomezd
5	((("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")) or VLCAD or VLCADD or acadvl or vlcad or (carnitin* adj deficienc*)).ab,kw,ti.
6	2 or 4 or 5
7	carnitine deficiency/di [Diagnosis]
8	7 use oomezd
9	6 or 8
10	newborn screening/
11	10 use oomezd
12	Neonatal Screening/
13	12 use medall
14	(neonat* or "neo natal" or newborn* or "new born" or infant*).ab,sh,ti.
15	(diagnos* or screen*).ab,sh,ti.
16	mass screening/
17	15 or 16
18	14 and 17
19	11 or 13 or 18
20	tandem mass spectrometry/
21	((mass or ms) adj (spectrometr* or tandem)).af.
22	20 or 21
23	9 and 19
24	9 and 22
25	23 or 24
26	limit 25 to yr="2013 -Current"
27	limit 26 to (clinical conference or comment or congress or consensus development conference or consensus development conference, nih or editorial or letter)
28	26 not 27
29	28 use medall
30	limit 26 to (conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or letter or note)
31	26 not 30
32	31 use oomezd
33	29 or 32

Web of Science, Core collection. (Clarivate Analytics, suscripción FECYT). Octubre 2023

1	TS=(("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" or VLCAD or VLCADD or acadvl or vlcad))
2	TI=(("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" or VLCAD or VLCADD or acadvl or vlcad))
3	#2 OR #1
4	(TS=(carnitin* deficienc*)) OR TS=(carnitin* deficienc*)
5	#4 OR #3
6	(TS=(screen* or "genetic testing" or "genetic test" or "mass spectrometry" or 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 TI=(screen* or "genetic testing" or "genetic test" or "mass spectrometry" or 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	#6 AND #5
8	#6 AND #5 and 2024 or 2023 or 2022 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 or 2014 or 2013 (Publication Years)
9	#6 AND #5 and 2024 or 2023 or 2022 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 or 2014 or 2013 (Publication Years) and Review Article (Document Types)

Buscadores generales: De modo adicional se ha recogido información general localizada a través de buscadores generales como el Google académico, también accediendo específicamente a las páginas web institucionales y oficiales.

Anexo B. Tablas de evidencia

Estudio	Resultados																																						
<p>Cita: Maier et al. 2023</p> <p>Lugar: Alemania (Programa piloto en Hanover, Heidelberg y Munich)</p> <p>Técnica: MS/MS</p> <p>Toma de muestra: 36-72 h</p> <p>Patologías cribadas: 18 en total, incluye CUD.</p> <p>Cobertura: Hannover: 99,9%; Heidelberg: 67%; Munich: 99,9%</p> <p>Cohorte: 1777264 RN</p> <p>Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Si la primera prueba de cribado es positiva, se realiza análisis confirmatorio a partir del análisis genético, niveles de C0 plasmáticos y reabsorción tubular de carnitina. Se confirma el diagnóstico al identificar dos mutaciones patogénicas bialélicas del gen SLC22A5.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético.</p>	<p>Resultados: Se reportaron 441 sospechas de las cuales 68 resultaron en VP de alguna EEM a partir de la confirmación diagnóstica, y 373 fueron FP. Para todas las patologías se informa una incidencia de 1 caso cada 26.000 RN.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección (µmol/L)</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100.000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hanover, Heidelberg y Munich, Alemania</td> <td>2010-2020</td> <td>36-72 h</td> <td>CUD</td> <td>C0 <7</td> <td>18</td> <td>1.777.264</td> <td>1:98.737</td> <td>1,01</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>1.777.021</td> <td>18</td> <td>225</td> <td>0</td> <td>0,012</td> <td>100%</td> <td>99,98%</td> <td>7,40%</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: 0 casos sintomáticos; reportan 6 perdidas de seguimiento.</p> <p>% sometido a tratamiento: CUD: 55,6% (10); reportan falta de información de 8 casos.</p> <p>CUD: Solo confirman la presencia de mutaciones patogénicas bialélicas en 16 de los 18 VP. Dentro de esas 16, solo 3 variantes serían tipos que resultan en una actividad nula de transporte de carnitina. Para el resto de las variantes, se mantendría un transporte residual, lo cual indican podrían considerarse como la posibilidad de la existencia de variantes benignas. No se reportaron muertes. Al ser un programa piloto, la conclusión del mismo es la no inclusión de la CUD en el programa de cribado debido al elevado porcentaje de FP resultando en un VPP bajo y debido a la influencia de los niveles maternos de C0 en los primeros días de vida.</p>	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	Hanover, Heidelberg y Munich, Alemania	2010-2020	36-72 h	CUD	C0 <7	18	1.777.264	1:98.737	1,01	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	1.777.021	18	225	0	0,012	100%	99,98%	7,40%	100%
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN																															
Hanover, Heidelberg y Munich, Alemania	2010-2020	36-72 h	CUD	C0 <7	18	1.777.264	1:98.737	1,01																															
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																														
CUD	1.777.021	18	225	0	0,012	100%	99,98%	7,40%	100%																														

Estudio	Resultados																																						
<p>Cita: Liu et al. 2023</p> <p>Lugar: Rizhao, China (Programa regional)</p> <p>Técnica: MS/MS</p> <p>Toma de muestra: NC</p> <p>Patologías cribadas: No consta el total de patologías cribadas, incluye CUD.</p> <p>Cobertura: ni</p> <p>Cohorte: 35.390 RN</p> <p>Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Si la primera prueba está alterada significativamente, se deriva a confirmación.</p> <p>En caso de obtener un resultado ligeramente alterado, se repite la prueba de cribado, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético, análisis bioquímico y manifestaciones clínicas, acompañado del criterio de un especialista metabólico. Se considera diagnóstico la presencia de dos mutaciones patogénicas bialélicas. Se excluyen del estudio los individuos con una o sin variantes patogénicas.</p>	<p>Resultados: Se reportaron 506 RN con un resultado positivo en la primera prueba de cribado. 444 realizaron la segunda prueba de cribado, de los cuales 42 mantenían niveles anormales de C0 (tasa de rellamada 1,25%). Finalmente, 10 RN fueron confirmados con el diagnóstico de una EEM.</p> <p>Las otras EEM identificadas fueron: acidemia propiónica (n=4), acidemia metilmalónica (n=3), deficiencia de citrina (n=1) y deficiencia de isobutil CoA deshidrogenasa (n=1).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección (µmol/L)</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rizhao, China</td> <td>2016-2022</td> <td>ni</td> <td>CUD</td> <td>C0 10-55</td> <td>1</td> <td>35.390</td> <td>1:35.390</td> <td>2,82</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>ni</td> <td>1</td> <td>42</td> <td>ni</td> <td>0,11</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>2,30%</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: No consta</p> <p>% sometido a tratamiento: CUD: No consta</p> <p>CUD: El paciente diagnosticado presentaba un valor de C0 de 4,28 µmol/L, lo cual en el estudio es considerado como una reducción media del marcador. No se especifica cual es el punto de corte para considerarla reducción media.</p>	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN	Rizhao, China	2016-2022	ni	CUD	C0 10-55	1	35.390	1:35.390	2,82	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	ni	1	42	ni	0,11	-	-	2,30%	-
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN																															
Rizhao, China	2016-2022	ni	CUD	C0 10-55	1	35.390	1:35.390	2,82																															
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																														
CUD	ni	1	42	ni	0,11	-	-	2,30%	-																														

Estudio	Resultados																																														
<p>Cita: Upadia et al. 2023</p> <p>Lugar: Louisiana, Estados Unidos (Programa regional)</p> <p>Técnica: MS/MS</p> <p>Toma de muestra: 1,7 días</p> <p>Patologías cribadas: VLCADD</p> <p>Cobertura: 100%</p> <p>Cohorte: 876.938 RN</p> <p>Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una única prueba de cribado y se deriva a confirmación. Los VP son aquellos con una elevación persistente de acilcarnitinas y un compuesto homocigoto o un compuesto heterocigoto de una variante considerada patogénica. Si los resultados fueran inconclusos, se realiza el análisis de la enzima VLCAD en linfocitos y fibroblastos.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético del gen ACADVL y análisis bioquímicos de acilcarnitinas en plasma.</p>	<p>Resultados: Se trata de un análisis retrospectivo de 237 muestras positivas en el cribado de VLCADD en un único centro de Louisiana. Del total de muestras, solo el 70% (n=167) presentan la totalidad de la información. A pesar de referir 212 FP, solo analizaron 81 FP que presentaban la totalidad de la información. Los 19 VP presentan mutaciones homocigotas o patogénicas bialélicas.</p>																																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección (µmol/L)</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100.000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Louisiana, Estados Unidos</td> <td>2009-2023</td> <td>1,7 días</td> <td>VLCADD</td> <td>C14:1 > 0,7</td> <td>19</td> <td>876.938</td> <td>1:46.155</td> <td>2,17</td> </tr> </tbody> </table>		Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	Louisiana, Estados Unidos	2009-2023	1,7 días	VLCADD	C14:1 > 0,7	19	876.938	1:46.155	2,17	<table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VLCADD</td> <td>ni</td> <td>19</td> <td>212</td> <td>ni</td> <td>0,02*</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>8,0%</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>								EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	VLCADD	ni	19	212	ni	0,02*	-	-	8,0%	-
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN																																							
Louisiana, Estados Unidos	2009-2023	1,7 días	VLCADD	C14:1 > 0,7	19	876.938	1:46.155	2,17																																							
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																						
VLCADD	ni	19	212	ni	0,02*	-	-	8,0%	-																																						
<p>*Para el porcentaje de falsos positivos se incluyen las 6 pérdidas de seguimiento, de la misma forma que se realiza en el estudio.</p>																																															
<p>% sintomáticos al diagnóstico: No hubo casos sintomáticos.</p>																																															
<p>% sometido a tratamiento: VLCADD: El tratamiento constó de aceite de triglicéridos de cadena media o triheptanoína.</p>																																															
<p>VLCADD: El tiempo de seguimiento fue de un mínimo de 6 meses hasta 12 años. Se reportaron 6 pérdidas de seguimiento lo cual representa el 2,5% de los casos. Respecto a los VP, la media de las diferentes acilcarnitinas fue: C14 (1,80 µmol/L), C14:1 (2,79 µmol/L), C14:2 (0,32 µmol/L) y C14:1/C12:1 (8,10). Respecto a los FP, la media de las diferentes acilcarnitinas fue: C14 (0,69 µmol/L), C14:1 (0,73 µmol/L), C14:2 (0,09 µmol/L) y C14:1/C12:1 (1,60). La utilización del análisis de la enzima VLCAD en linfocitos y fibroblastos resulto útil para identificar portadores heterocigotas y confirmar la patología; aunque el estudio menciona que un 30% de los casos obtiene resultados inconclusos en el análisis.</p>																																															

Estudio	Resultados																																						
<p>Cita: Crefcoeur et al. 2023</p> <p>Lugar: Países bajos (Programa nacional)</p> <p>Técnica: MS/MS</p> <p>Toma de muestra: 72-168 h</p> <p>Patologías cribadas: CUD</p> <p>Cobertura: 99,4%</p> <p>Cohorte: 2.464.710 RN</p> <p>Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación a un centro de enfermedades metabólicas para su seguimiento y confirmación diagnóstica. La confirmación diagnóstica es frente a la presencia de dos mutaciones en el gen SLC22A5 y/o una confirmación funcional debido a una reducción de la actividad de transporte de carnitina.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético y análisis del transporte de carnitina en fibroblastos</p>	<p>Resultados: Se trata de un estudio de cohortes, comparando el antes y después de la implantación del programa de cribado neonatal en Países Bajos. En el periodo a estudio, 185 RN presentaron niveles bajos de C0 y 112 madres fueron referidas debido a los niveles bajos de sus RN. Consintieron participar en el estudio los padres de 131 RN y 82 madres.</p> <p>Se incluyeron 5 casos identificados clínicamente.</p> <table border="1" data-bbox="636 576 2078 691"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección (µmol/L)</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100. 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Países Bajos</td> <td>2007-2020</td> <td>72-168 h</td> <td>CUD</td> <td>C0 ≤ 4 (periodo 2007-2009) ≤5 (periodo 2009-2020)</td> <td>19</td> <td>2.464.710</td> <td>1:129.722</td> <td>0,78</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="636 719 2078 810"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>ni</td> <td>19</td> <td>112</td> <td>ni</td> <td>0,005</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>14,5%</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: 21,1% (n=4) refiriendo síntomas de fatiga y mialgia. Un RN tuvo un episodio de sepsis a las 2 semanas de vida. Se confirmó en ese momento el diagnóstico e inicio el tratamiento con L-carnitina.</p> <p>% sometido a tratamiento: CUD: Se inicia tratamiento con L-carnitina luego del diagnóstico.</p> <p>CUD: El tiempo medio de seguimiento fue de 4,6 años. Se reportan 7 pérdidas de seguimiento. Así también se identifican 5 casos clínicos y una muerte, todos ellos previos a la implantación del cribado neonatal. Los casos clínicos presentaron síntomas severos (cardiopatía y fibrilación ventricular) resuelta con el inicio del tratamiento con L-carnitina.</p> <p>Se reportan 37 casos de CUD materno.</p> <p>De los 19 VP, el estudio considera que 8 de ellos presentan una variante benigna de la mutación.</p> <p>El estudio discute que los beneficios del tratamiento y seguimiento de los pacientes no es claro en todos los pacientes, argumentando que al menos un 78% de los diagnosticados (RN y madres) se mantienen libres de síntomas severos hasta la edad adulta, independientemente de si son tratados o no. Debe mencionarse que la afirmación en el artículo se enuncia como una potencialidad y que el tiempo de seguimiento de los RN es una media de hasta los 4 años. Observan diferencias según la variante del gen que posee la mutación.</p>	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100. 000 RN	Países Bajos	2007-2020	72-168 h	CUD	C0 ≤ 4 (periodo 2007-2009) ≤5 (periodo 2009-2020)	19	2.464.710	1:129.722	0,78	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	ni	19	112	ni	0,005	-	-	14,5%	-
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100. 000 RN																															
Países Bajos	2007-2020	72-168 h	CUD	C0 ≤ 4 (periodo 2007-2009) ≤5 (periodo 2009-2020)	19	2.464.710	1:129.722	0,78																															
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																														
CUD	ni	19	112	ni	0,005	-	-	14,5%	-																														

Estudio	Resultados																																						
<p>Cita: Liammongkolkul et al. 2022</p> <p>Lugar: Bangkok, Tailandia (Programa piloto de expansión del cribado)</p> <p>Técnica: MS/MS (NeoBase Non-derivatized MSMS kit (PerkinElmer))</p> <p>Toma de muestra: 48-72 h</p> <p>Patologías cribadas: CUD</p> <p>Cobertura: ni</p> <p>Cohorte: 146.757 RN</p> <p>Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación.</p> <p>Si se descarta, se repite la prueba y se solicita la prueba por MS/MS para la madre. Si vuelve a obtener un resultado positivo, se realiza la prueba confirmatoria.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético (gen SLC22A5) y análisis bioquímico (plasma y orina)</p>	<p>Resultados: Se trata de un programa piloto realizado en 17 hospitales de Bangkok para evaluar la expansión del cribado neonatal. Se reportaron 58 individuos donde la primera prueba fue positiva. Para 41 individuos se consideró deficiencia secundaria a carnitina (considerando que son casos de RN prematuros y los excluye); mientras que a 17 individuos se les solicitó repetir la prueba de cribado y realizarla a las madres de los mismos.</p> <p>No se reporta la tasa de rellamada.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección (µmol/L)</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100.000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bangkok, Tailandia</td> <td>2014-2018</td> <td>48-72 h</td> <td>CUD</td> <td>C0 <8 (primeros 3 meses); <5 (resto del periodo)</td> <td>5</td> <td>146.757</td> <td>1:29.351</td> <td>3,40</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>ni</td> <td>5</td> <td>17</td> <td>ni</td> <td>0,01</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>10,20%</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: No se reportan casos sintomáticos.</p> <p>% sometido a tratamiento: CUD: 100%. Se inicia tratamiento con L-carnitina luego del diagnóstico.</p> <p>CUD: Se identifican 2 casos clínicos de CUD y un hallazgo incidental, el cual es el hermano de un RN identificado a través del cribado. Los casos clínicos iniciaron el tratamiento luego del episodio clínico y remitieron sus síntomas.</p> <p>Se reportan 6 casos maternos de CUD.</p> <p>Para todos los casos, independientemente de la forma de identificación, y para los casos maternos se identificaron variantes patogénicas en el gen SLCA22A5.</p> <p>Argumentan que el cambio en el punto de corte se debe a que al inicio obtenían un elevado número de FP en la primera prueba de cribado y no así en la segunda de ellas, por lo tanto, eran casos que se debían a deficiencias secundarias de la carnitina (secundarias a una edad gestacional inferior a las 32 semanas, nutrición parenteral y/o sepsis).</p>	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	Bangkok, Tailandia	2014-2018	48-72 h	CUD	C0 <8 (primeros 3 meses); <5 (resto del periodo)	5	146.757	1:29.351	3,40	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	ni	5	17	ni	0,01	-	-	10,20%	-
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN																															
Bangkok, Tailandia	2014-2018	48-72 h	CUD	C0 <8 (primeros 3 meses); <5 (resto del periodo)	5	146.757	1:29.351	3,40																															
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																														
CUD	ni	5	17	ni	0,01	-	-	10,20%	-																														

Estudio	Resultados																																																					
<p>Cita: Li et al. 2022</p> <p>Lugar: Changsha, China (Programa regional)</p> <p>Técnica: MS/MS (NeoBase™ non-derivatized MS/MS Kit (PerkinElmer, Finland))</p> <p>Toma de muestra: 72 h</p> <p>Patologías cribadas: 41 en total, incluye CUD y VLCADD</p> <p>Cobertura: ni</p> <p>Cohorte: 300.849 RN</p> <p>Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Si la primera prueba está alterada significativamente, se deriva a confirmación.</p> <p>En caso de obtener un resultado ligeramente alterado, se repite la prueba de cribado, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético</p>	<p>Resultados: 4.923 RN tuvieron un resultado positivo en la primera prueba de cribado, de los cuales 4315 realizaron la segunda prueba (tasa de rellamada 1,43%). Se confirmaron 71 casos con alguna EEM. Se identificaron 14 EEM distintas.</p> <p>31 VP eran de algún desorden de la oxidación de los ácidos grasos, donde se ven incluidos CUD y VLCADD.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección (µmol/L)</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100.000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Changsha, China</td> <td rowspan="2">2016-2020</td> <td rowspan="2">72 h</td> <td>CUD</td> <td>C0 <8,5; (en la rellamada C0 < 9.0 (C0+C2+C3+C16 + C18:1 +C18)/CIT≤1.3)</td> <td>22</td> <td rowspan="2">300.849</td> <td>1:13.675</td> <td>7,31</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14:1 >0,35 C14:1/C16 >0,1; C14:1/C2 ≥ 0,02</td> <td>1</td> <td>1:300.849</td> <td>0,33</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>ni</td> <td>22</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>ni</td> <td>1</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: No consta</p> <p>% sometido a tratamiento: CUD: 100% sometidos a tratamiento con L-carnitina. VLCADD: El tratamiento consta de evitar ayunos e ingesta de ácidos grasos de cadena larga.</p> <p>CUD: Todos tuvieron un desarrollo normal. No se reportó ninguna muerte. Se les realizó seguimiento cada 1-3 meses para comprobar los niveles de carnitina y así ajustar la dosis de L-carnitina de ser necesario.</p> <p>VLCADD: Todos tuvieron un desarrollo normal. No se reportó ninguna muerte.</p>	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	Changsha, China	2016-2020	72 h	CUD	C0 <8,5; (en la rellamada C0 < 9.0 (C0+C2+C3+C16 + C18:1 +C18)/CIT≤1.3)	22	300.849	1:13.675	7,31	VLCADD	C14:1 >0,35 C14:1/C16 >0,1; C14:1/C2 ≥ 0,02	1	1:300.849	0,33	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	ni	22	ni	ni	-	-	-	-	-	VLCADD	ni	1	ni	ni	-	-	-	-	-
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN																																														
Changsha, China	2016-2020	72 h	CUD	C0 <8,5; (en la rellamada C0 < 9.0 (C0+C2+C3+C16 + C18:1 +C18)/CIT≤1.3)	22	300.849	1:13.675	7,31																																														
			VLCADD	C14:1 >0,35 C14:1/C16 >0,1; C14:1/C2 ≥ 0,02	1		1:300.849	0,33																																														
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																													
CUD	ni	22	ni	ni	-	-	-	-	-																																													
VLCADD	ni	1	ni	ni	-	-	-	-	-																																													

Estudio	Resultados																																						
<p>Cita: Chang et al. 2022</p> <p>Lugar: Shanghai, China (Hospital Xinhua) (Programa local)</p> <p>Técnica: MS/MS (Micromass Quattro micro API Mass spectrometer (2000,4000 or 4500))</p> <p>Toma de muestra: 72 h – 7 días</p> <p>Patologías cribadas: CUD</p> <p>Cobertura: 70%</p> <p>Cohorte: 1.247.274 RN</p> <p>Proceso de análisis:</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación.</p> <p>Se considera el diagnóstico frente a la presencia de dos mutaciones patogénicas del gen. Aquellos que la prueba de cribado es positiva, pero que no realizan el análisis genético o tienen una sola variante mutada, luego de la exclusión de CUD materno y de deficiencia secundaria de carnitina, y aún continúan con valores bajos de C0, se diagnostican con CUD igualmente.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético del gen SLC22A5.</p>	<p>Resultados: Programa de cribado en el hospital Xinhua, que cubre el 70% de los RN en Shanghai. Inicialmente 984 RN obtuvieron un resultado positivo, de los cuales 934 realizaron la segunda prueba de cribado (tasa de rellamada 0,07%).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección (µmol/L)</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100.000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Shanghai, China</td> <td>2003-2021</td> <td>72 h – 7 días</td> <td>CUD</td> <td>C0 10-60</td> <td>40</td> <td>1.247.274</td> <td>1:31.180</td> <td>3,21</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>ni</td> <td>40</td> <td>944</td> <td>ni</td> <td>0,08</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>4,28%</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: 5% (n=2). Los síntomas fueron fatiga, debilidad muscular y cardiomiopatía leve en uno de ellos.</p> <p>% sometido a tratamiento: CUD: Se inicia el tratamiento con L-carnitina luego del diagnóstico. La edad media de inicio fue de 30 días.</p> <p>CUD: Cuatro positivos en el cribado no realizaron el análisis genético. El 25% de los diagnosticados no continuo con el seguimiento.</p> <p>Se identificaron 15 casos de CUD materno.</p> <p>No menciona a los portadores del gen, pero discute que 6 RN tenían una mutación que en otros estudios y/o programas es considerada como individuo portador no enfermo.</p> <p>El tiempo de seguimiento en el periodo inicial de tratamiento es mensual; luego cada 2-3 meses una vez que los niveles de C0 se normalizan y estabilizan. El tiempo de seguimiento de los diagnosticados fue de entre 1 mes y 16 años.</p>	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	Shanghai, China	2003-2021	72 h – 7 días	CUD	C0 10-60	40	1.247.274	1:31.180	3,21	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	ni	40	944	ni	0,08	-	-	4,28%	-
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN																															
Shanghai, China	2003-2021	72 h – 7 días	CUD	C0 10-60	40	1.247.274	1:31.180	3,21																															
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																														
CUD	ni	40	944	ni	0,08	-	-	4,28%	-																														

Estudio	Resultados																																						
<p>Cita: Schiergens et al. 2021</p> <p>Lugar: Bavaria, Alemania (Programa piloto regional)</p> <p>Técnica: MS/MS</p> <p>Toma de muestra: 36-72 h</p> <p>Patologías cribadas: CUD</p> <p>Cobertura: ni</p> <p>Cohorte: 1.816.000 RN – 890.000 RN para el periodo 2008-2028</p> <p>Proceso de análisis:</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación.</p> <p>Se analizan los niveles de acilcarnitinas y la reabsorción tubular renal de C0 en el RN y en la madre. Si la reabsorción renal es anormal, se realiza el análisis genético. Se diagnostica frente a la presencia de dos mutaciones patogénicas. Frente a la presencia de ninguna o una única mutación, se realiza biopsia de la piel para analizar el transporte de carnitina en fibroblastos (opcional). Si el transporte de carnitina se encuentra notablemente disminuido se considera criterio diagnóstico de CUD.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético y/o análisis del transporte de carnitina en fibroblastos.</p>	<p>Resultados: A pesar de constar el periodo 1999-2018, los datos del estudio se presentan detallados para el periodo 2008-2018. 184 RN obtuvieron un resultado positivo en la primera prueba de cribado. En 30 de ellos, la segunda prueba de cribado continuaba siendo positiva. Se confirmaron 3 casos de CUD. Tasa de rellamada: 0,02%</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección (µmol/L)</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bavaria, Alemania</td> <td>1999-2018 (los datos recogidos son del 2008-2018)</td> <td>36-72 h</td> <td>CUD</td> <td>C0 <9,0</td> <td>3</td> <td>890.000</td> <td>1:296.666</td> <td>0,33</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>889.816</td> <td>3</td> <td>30</td> <td>0</td> <td>0,002</td> <td>100%</td> <td>99,97%</td> <td>9,09%</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: No se reportaron VP con sintomatología.</p> <p>% sometido a tratamiento: CUD: 100%. Se inicia tratamiento con L-carnitina luego del diagnóstico.</p> <p>CUD: No se identificaron casos clínicos. Se identificaron 9 casos de CUD materno, de los cuales 3 decidieron no iniciar el tratamiento con L-carnitina y se mantuvieron asintomáticas.</p> <p>Todos los VP tenían dos mutaciones patogénicas y/o una reducción notable del transporte de carnitina.</p> <p>Uno de los RN fue ingresado 14 veces debido a vómitos consecuencia de infecciones virales y reportaba “olor a pescado”.</p> <p>El tiempo de seguimiento fue de entre 4 y 18 años. Se reportaron 2 pérdidas de seguimiento y ninguna muerte.</p>	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN	Bavaria, Alemania	1999-2018 (los datos recogidos son del 2008-2018)	36-72 h	CUD	C0 <9,0	3	890.000	1:296.666	0,33	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	889.816	3	30	0	0,002	100%	99,97%	9,09%	100%
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN																															
Bavaria, Alemania	1999-2018 (los datos recogidos son del 2008-2018)	36-72 h	CUD	C0 <9,0	3	890.000	1:296.666	0,33																															
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																														
CUD	889.816	3	30	0	0,002	100%	99,97%	9,09%	100%																														

Estudio	Resultados																																															
<p>Cita: Lin et al. 2021</p> <p>Lugar: Quanzhou, China (Programa local)</p> <p>Técnica: MS/MS (NeoBase™ MS/MS reagent kits (PekinElmer, Finland))</p> <p>Toma de muestra: 72 h</p> <p>Patologías cribadas: CUD</p> <p>Cobertura: ni</p> <p>Cohorte: 364545 RN</p> <p>Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación.</p> <p>Las mutaciones homocigotas y heterocigotas se consideran diagnóstico.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético del gen SLC22A5.</p>	<p>Resultados: Tasa de rellamada: ni</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección (μmol/L)</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100.000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Quanzhou, China</td> <td>2014-2018</td> <td>72 h</td> <td>CUD</td> <td>C0 <9,0</td> <td>32</td> <td>364.545</td> <td>1:11.392</td> <td>8,78</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>364.511</td> <td>32</td> <td>ni</td> <td>2</td> <td>-</td> <td>94,12%</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>99,99%</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: No se reportaron VP sintomáticos. Los síntomas iniciaron en 3 casos, pero luego del diagnóstico (coma hipoglucémico, hipoglucemias a repetición y debilidad muscular).</p> <p>% sometido a tratamiento: CUD: 78,1% (n=25). Con el tratamiento de L-carnitina, los niveles de C0 se normalizaron en una media de 37 días.</p> <p>CUD: Los niveles de C0 en la primera prueba de cribado oscilaron entre 0,92 y 8,25 μmol/L. Para la segunda prueba de cribado oscilaron entre 1,14 y 10,81 μmol/L.</p> <p>El tiempo de seguimiento fue de entre 1 mes y 10 años y 5 meses. Hubo 5 pérdidas de seguimiento y una muerte (caso 10) por hipoglucemia luego de discontinuar el tratamiento. El seguimiento para el caso 10 fue de 43 días. Se interrumpió el seguimiento, para confirmarse el deceso a la edad de 1 año y 2 meses.</p> <p>Existieron 2 hallazgos incidentales; hermanos de los casos 19 y 27.</p>										Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (μmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	Quanzhou, China	2014-2018	72 h	CUD	C0 <9,0	32	364.545	1:11.392	8,78	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	364.511	32	ni	2	-	94,12%	-	-	99,99%
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (μmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN																																								
Quanzhou, China	2014-2018	72 h	CUD	C0 <9,0	32	364.545	1:11.392	8,78																																								
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																							
CUD	364.511	32	ni	2	-	94,12%	-	-	99,99%																																							

Estudio	Resultados																																															
<p>Cita: Luders et al. 2021</p> <p>Lugar: Alemania (Programa nacional)</p> <p>Técnica: MS/MS</p> <p>Toma de muestra: 36-72 h</p> <p>Patologías cribadas: 13 en total, incluye VLCADD.</p> <p>Cobertura: 100%</p> <p>Cohorte: 9.244.411 RN</p> <p>Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Ante un resultado positivo, se repite la prueba de cribado solicitando una nueva muestra (rellamada) o se deriva a confirmación (depende de la robustez del resultado inicial). Cuando no se solicita una nueva muestra, se deriva directamente a confirmación.</p> <p>En la mayoría de los casos, se solicita la nueva muestra debido a que la inicial fue tomada <36 h o en RN < 32 semanas de gestación. Cuando no se solicita una nueva muestra, se deriva directamente a confirmación.</p> <p>Análisis confirmatorios: ni</p>	<p>Resultados: La primera prueba fue positiva en 51.531 RN para el conjunto de todas las patologías cribadas. Se requirió repetir la prueba debido a realizarla previo a las 36 h de vida y/o edad gestacional inferior a 32 en 272.205 RN. Tasa de rellamada: 0,50%.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100.000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alemania</td> <td>2006-2018</td> <td>36-72 h</td> <td>VLCADD</td> <td>ni</td> <td>122</td> <td>9.244.411</td> <td>1:755.621</td> <td>1,32</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VLCADD</td> <td>ni</td> <td>122</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>6,29 (2006) – 14,3 (2018)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: No consta.</p> <p>% sometido a tratamiento: VLCADD: No hay detalles del tratamiento.</p> <p>VLCADD: Se presentan los datos para el conjunto de EEM cribadas; no es posible dar especificaciones para VLCADD.</p>										Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	Alemania	2006-2018	36-72 h	VLCADD	ni	122	9.244.411	1:755.621	1,32	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	VLCADD	ni	122	ni	ni	-	-	-	6,29 (2006) – 14,3 (2018)	-
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN																																								
Alemania	2006-2018	36-72 h	VLCADD	ni	122	9.244.411	1:755.621	1,32																																								
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																							
VLCADD	ni	122	ni	ni	-	-	-	6,29 (2006) – 14,3 (2018)	-																																							

Estudio	Resultados																																						
<p>Cita: Tan et al. 2021</p> <p>Lugar: Liuzhou, China (Hospital) (Programa local)</p> <p>Técnica: MS/MS (ABI3200, United States)</p> <p>Toma de muestra: 3 días (72 h)</p> <p>Patologías cribadas: Se identifican 11 en total, incluye CUD.</p> <p>Cobertura: ni</p> <p>Cohorte: 111.986 RN</p> <p>Proceso de análisis:</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético y bioquímico.</p>	<p>Resultados: Se incluyen diversos marcadores (C0, 11 aminoácidos y 33 acilcarnitinas), de los cuales se identifican 11 EEM, entre ellas casos de CUD. El estudio incluye a mayores un grupo de RN de alto riesgo, que se encuentran hospitalizados previamente por sospecha de EEM. Los mismos no son considerados dentro del cribado poblacional. Dentro de los RN de alto riesgo se identificaron 2 casos de CUD.</p> <p>2.464 RN obtuvieron un resultado positivo en la primera prueba de cribado. La tasa de rellamada para la segunda prueba fue del 2,03%. Finalmente, se identificaron 30 casos de alguna EEM (VPP 1,3%) estimando una incidencia de 1.733 en Liuzhou.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección (µmol/L)</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100.000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liuzhou, China</td> <td>2012-2020</td> <td>72 h</td> <td>CUD</td> <td>C0 9-55</td> <td>12</td> <td>111.986</td> <td>1:9.332</td> <td>10,71</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>ni</td> <td>12</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: No consta.</p> <p>% sometido a tratamiento: CUD: No consta.</p> <p>CUD: Se identifican 2 hallazgos incidentales, consideras como aquellos identificados dentro de los RN de alto riesgo. La incidencia reportada se indica es mayor que en otras regiones de China.</p>	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	Liuzhou, China	2012-2020	72 h	CUD	C0 9-55	12	111.986	1:9.332	10,71	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	ni	12	ni	ni	-	-	-	-	-
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN																															
Liuzhou, China	2012-2020	72 h	CUD	C0 9-55	12	111.986	1:9.332	10,71																															
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																														
CUD	ni	12	ni	ni	-	-	-	-	-																														

Estudio	Resultados																																																					
<p>Cita: Martin-Rivada et al. 2021; Cambra-Conejero et al. 2020</p> <p>Lugar: Madrid, España (Programa regional)</p> <p>Técnica: MS/MS NeoBase non-derivatized MS/MS kit (PerkinElmer, Turku, Finland) para el periodo 2011-agosto 2018; NeoBase 2 non-derivatized MS/MS kit (PerkinElmer) hasta 2019.</p> <p>Toma de muestra: 48 h</p> <p>Patologías cribadas: 17 en total, incluye CUD y VLCADD</p> <p>Cobertura: 100%</p> <p>Cohorte: 592.822 RN</p> <p>Proceso de análisis:</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Si la muestra es positiva se reanaliza en un duplicado de la misma tarjeta. Si continúa ligeramente alterada se solicita nueva muestra (rellamada); si es claramente alterada se deriva a confirmación a un centro hospitalario para su seguimiento (Hospital Universitario 12 de octubre, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Hospital Universitario La Paz, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús) y confirmación diagnóstica.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético, muestra de orina y análisis bioquímicos de acilcarnitinas en plasma.</p>	<p>Resultados:</p> <p>902 RN obtuvieron un resultado positivo en la primera prueba de cribado para todas las EEM. Se confirmó alguna de las EEM cribada en 222 casos (VPP 24,6%).</p> <p>Tasa de rellamada: ni</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Madrid, España</td> <td rowspan="2">2011-2019</td> <td rowspan="2">48 h</td> <td>CUD</td> <td>C0</td> <td>12</td> <td rowspan="2">592.822</td> <td>1:49.402</td> <td>2,02</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14:1</td> <td>15</td> <td>1:39.521</td> <td>2,53</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>592.737</td> <td>12</td> <td>73</td> <td>0</td> <td>0,01</td> <td>100%</td> <td>99,99%</td> <td>14,30%</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>593.822</td> <td>15</td> <td>141</td> <td>0</td> <td>0,02</td> <td>100%</td> <td>99,8%</td> <td>9,6%</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: CUD: No se reportan VP sintomáticos. VLCADD: No se reportan VP sintomáticos.</p> <p>% sometido a tratamiento: CUD: No constan detalles del tratamiento. VLCADD: No constan detalles del tratamiento.</p> <p>CUD: No se reportan muertes.</p> <p>VLCADD: No se reportan muertes.</p> <p>VLCADD: Observan un aumento de los casos con sospecha que coincide con la subida total del número de casos especialmente en el periodo 2015-2018. Se argumenta que podría deberse a la utilización de un punto de corte bajo en ese periodo. En 2019 se rompe esa tendencia con una mejora del VPP del 70%, coincidiendo con el cambio de kit de MS/MS utilizado.</p>	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN	Madrid, España	2011-2019	48 h	CUD	C0	12	592.822	1:49.402	2,02	VLCADD	C14:1	15	1:39.521	2,53	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	592.737	12	73	0	0,01	100%	99,99%	14,30%	100%	VLCADD	593.822	15	141	0	0,02	100%	99,8%	9,6%	100%
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN																																														
Madrid, España	2011-2019	48 h	CUD	C0	12	592.822	1:49.402	2,02																																														
			VLCADD	C14:1	15		1:39.521	2,53																																														
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																													
CUD	592.737	12	73	0	0,01	100%	99,99%	14,30%	100%																																													
VLCADD	593.822	15	141	0	0,02	100%	99,8%	9,6%	100%																																													

Estudio	Resultados																																																													
<p>Cita: Task Force Pilot Study, 2020</p> <p>Lugar: Hong Kong, China (Programa piloto regional)</p> <p>Técnica: MS/MS</p> <p>Toma de muestra: 24-72 h</p> <p>Patologías cribadas: 24 en total, incluye CUD y VLCADD</p> <p>Cobertura: 98,5%</p> <p>Cohorte: 15.138 RN</p> <p>Proceso de análisis:</p> <p>Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético.</p>	<p>Resultados: Incluyen un grupo (nombrado "babies category B) los cuales son pretermino y/o <2000g al nacimiento. Los mismos no son considerados en esta revisión debido a que no se incluyeron en el cribado para todo el periodo reportado.</p> <p>Los niños nacidos a término son nombrados "babies category A" y son considerados la población cribada total. 53 RN obtuvieron un resultado positivo en la primera prueba de cribado, de los cuales 9 fueron confirmados con el diagnóstico de alguna EEM (Incidencia 1:1682).</p> <p>Tasa de rellamada: ni</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100.000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Hong Kong, China</td> <td rowspan="2">2015-2017</td> <td rowspan="2">24-72 h</td> <td>CUD</td> <td>ni</td> <td>3</td> <td rowspan="2">15.138</td> <td>1:5.046</td> <td>19,80</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>ni</td> <td>1</td> <td>1:15.138</td> <td>6,6</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>15.134</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0,005</td> <td>100%</td> <td>99,99%</td> <td>25%</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>15.137</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>-</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: CUD: No se reportan VP sintomáticos. VLCADD: No se reportan VP sintomáticos.</p> <p>% sometido a tratamiento: CUD: No se presentan detalles del tratamiento, solamente la indicación de que se inició el debido tratamiento dependiendo de la patología. VLCADD: No se presentan detalles del tratamiento, solamente la indicación de que se inició el debido tratamiento dependiendo de la patología.</p> <p>CUD: Se reporta un caso de CUD materno.</p>									Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	Hong Kong, China	2015-2017	24-72 h	CUD	ni	3	15.138	1:5.046	19,80	VLCADD	ni	1	1:15.138	6,6	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	15.134	3	1	0	0,005	100%	99,99%	25%	100%	VLCADD	15.137	1	0	0	-	100%	100%	-	100%
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN																																																						
Hong Kong, China	2015-2017	24-72 h	CUD	ni	3	15.138	1:5.046	19,80																																																						
			VLCADD	ni	1		1:15.138	6,6																																																						
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																					
CUD	15.134	3	1	0	0,005	100%	99,99%	25%	100%																																																					
VLCADD	15.137	1	0	0	-	100%	100%	-	100%																																																					

Estudio	Resultados																																																													
<p>Cita: Tanageras et al. 2020</p> <p>Lugar: Noruega (Programa nacional)</p> <p>Técnica: MS/MS (NeoBase Non-derivatized kit; a partir de 2019 NeoBase 2 Non-derivatized kit (PerkinElmer, Turku, Finland).</p> <p>Toma de muestra: 48-72 h</p> <p>Patologías cribadas: 25 en total, incluye CUD y VLCADD</p> <p>Cobertura: 100%</p> <p>Cohorte: 461.369 RN</p> <p>Proceso de análisis:</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Si la muestra es positiva se reanaliza en dos duplicados de la misma tarjeta. Si mantiene el positivo se deriva a confirmación.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético y bioquímico (plasma y orina)</p>	<p>Resultados: Se reportan 182 resultados anormales en la primera prueba de cribado para las EEM incluidas (1:2534), de los cuales 75 fueron VP y el diagnóstico fue confirmado (1:6.151). La media para el diagnóstico fue de 8 días.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección (µmol/L)</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Noruega</td> <td rowspan="2">2012-2020</td> <td rowspan="2">48-72 h</td> <td>CUD</td> <td>C0 <6 C3 + C16 > 2</td> <td>3</td> <td rowspan="2">461.369</td> <td>1:153.789</td> <td>0,65</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14:1 > 0.5 C14:1/C2 > 0.02</td> <td>6</td> <td>1:76.894</td> <td>1,3</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>461.342</td> <td>3</td> <td>22</td> <td>2</td> <td>0,004</td> <td>60%</td> <td>99,99%</td> <td>12,0%</td> <td>99,99%</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>461.358</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>0,001</td> <td>100%</td> <td>99,99%</td> <td>54,5%</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: CUD: No se reportan VP sintomáticos. VLCADD: 16,6% (n=1), presentó hipoglucemia y acidosis láctica el primer día de vida. La confirmación diagnóstica fue en el día 6.</p> <p>% sometido a tratamiento: CUD: No constan detalles del tratamiento. VLCADD: No se aplica una restricción dietética, aunque se aplica un protocolo de emergencia de comidas frecuentes frente a alguna enfermedad.</p> <p>CUD: Se identifican 2 hallazgos incidentales, los cuales en el estudio son considerados como FN. Se reportan 2 casos de CUD materno. Se reporta una pérdida de seguimiento. La media de C0 en los VP fue de 3,9 µmol/L; mientras que para los FP fue de 4,7 µmol/L. El estudio destaca la baja sensibilidad y especificidad para la identificación de CUD, debido a la interferencia de los casos maternos.</p> <p>VLCADD: Se identifica también un caso clínico, pero el mismo es del periodo previo a la implantación del programa de cribado neonatal. No se reportan pérdidas de seguimiento. La media de C14:1 en los VP fue de 1,9 µmol/L; mientras que para los FP fue de 1,4 µmol/L. Resaltan el aumento de la incidencia de VLCADD debido a los fenotipos considerados leves, donde se observa actividad residual de la enzima y valioso para identificar casos únicamente portadores de la mutación genética. De todas formas, en el estudio no diferencian a los portadores.</p>									Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN	Noruega	2012-2020	48-72 h	CUD	C0 <6 C3 + C16 > 2	3	461.369	1:153.789	0,65	VLCADD	C14:1 > 0.5 C14:1/C2 > 0.02	6	1:76.894	1,3	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	461.342	3	22	2	0,004	60%	99,99%	12,0%	99,99%	VLCADD	461.358	6	5	0	0,001	100%	99,99%	54,5%	100%
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN																																																						
Noruega	2012-2020	48-72 h	CUD	C0 <6 C3 + C16 > 2	3	461.369	1:153.789	0,65																																																						
			VLCADD	C14:1 > 0.5 C14:1/C2 > 0.02	6		1:76.894	1,3																																																						
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																					
CUD	461.342	3	22	2	0,004	60%	99,99%	12,0%	99,99%																																																					
VLCADD	461.358	6	5	0	0,001	100%	99,99%	54,5%	100%																																																					

Estudio	Resultados																																						
<p>Cita: Yang et al. 2020</p> <p>Lugar: Beijing, China (Programa regional)</p> <p>Técnica: MS/MS (NeoBase™ Non-derivatized TMS Kit (PerkinElmer, Turku, Finland))</p> <p>Toma de muestra: 72 h</p> <p>Patologías cribadas: 7 en total, incluye CUD</p> <p>Cobertura: ni</p> <p>Cohorte: 58651 RN</p> <p>Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Si la muestra es positiva se reanaliza en un duplicado de la misma muestra. Si continúa alterada se solicita nueva muestra (rellamada); si es nuevamente positiva se deriva a confirmación.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético</p>	<p>Resultados: El programa regional recibió muestras de 15 unidades de RN. 1547 RN obtuvieron un resultado positivo en la primera prueba de cribado para todas las EEM. Realizaron la segunda prueba de cribado 1.180 (Tasa de rellamada 2,01%). 91 casos continuaron con un resultado positivo. Se confirmaron 16 casos de alguna EEM incluida en el programa (Incidencia 1.666). Se reportaron 7 tipos de EEM.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección (µmol/L)</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100.000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Beijing, China</td> <td>2014-2019</td> <td>72 h</td> <td>CUD</td> <td>C0 10-60</td> <td>1</td> <td>58.651</td> <td>1:58.651</td> <td>1,70</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>ni</td> <td>1</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: No se reportaron VP sintomáticos.</p> <p>% sometido a tratamiento: CUD: No constan detalles del tratamiento</p>	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	Beijing, China	2014-2019	72 h	CUD	C0 10-60	1	58.651	1:58.651	1,70	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	ni	1	ni	ni	-	-	-	-	-
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN																															
Beijing, China	2014-2019	72 h	CUD	C0 10-60	1	58.651	1:58.651	1,70																															
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																														
CUD	ni	1	ni	ni	-	-	-	-	-																														

Estudio	Resultados																																						
<p>Cita: Lin et al. 2020</p> <p>Lugar: Zhejiang, China (Programa regional)</p> <p>Técnica: MS/MS (NeoGram™ and NeoBase™ MS/MS reagent kits (PerkinElmer, USA))</p> <p>Toma de muestra: 3-7 días</p> <p>Patologías cribadas: CUD</p> <p>Cobertura: ni</p> <p>Cohorte: 3.410.600 RN</p> <p>Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Si la primera prueba es significativamente anormal, se deriva a confirmación.</p> <p>En caso de obtener un resultado ligeramente anormal, se repite la prueba de cribado, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación.</p> <p>Para considerarse el diagnóstico, deben identificarse dos mutaciones patogénicas bialélicas o persistir niveles extremadamente bajos de C0 (<5 µmol/L) hasta el momento de iniciar el tratamiento.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético del gen SLC22A5 y análisis bioquímico</p>	<p>Resultados: En el periodo estudiado, 6.037 RN obtuvieron un resultado positivo en la primera prueba de cribado. De ellos, 5585 realizaron la segunda prueba (Tasa de rellamada 0,17%).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección (µmol/L)</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100.000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zhejiang, China</td> <td>2009-2019</td> <td>3-7 días</td> <td>CUD</td> <td>C0 14-76 (hasta 2013) C0 10,28-54,24 (después de 2013)</td> <td>113</td> <td>3.410.600</td> <td>1:30.182</td> <td>3,31</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>ni</td> <td>113</td> <td>5.742</td> <td>ni</td> <td>0,17</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1,93%</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: No se reportaron VP sintomáticos.</p> <p>% sometido a tratamiento: CUD: 100% iniciaron el tratamiento con L-carnitina luego del diagnóstico; así como también el 84% de las madres diagnosticadas con CUD.</p> <p>CUD: Se registraron 3 muertes donde se notificó que los pacientes habían discontinuado el tratamiento. Siete niños desarrollaron retraso en el crecimiento, aunque en el estudio consideran que no sería relacionado con la enfermedad. El resto de los niños se mantuvieron asintomáticos. Se reportaron 63 casos de CUD materno.</p> <p>Para 9 VP los resultados del análisis genético no se encontraban disponibles, pero el estudio los clasifica como enfermos. El tiempo de seguimiento fue de entre 1 mes y 9 años.</p>	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	Zhejiang, China	2009-2019	3-7 días	CUD	C0 14-76 (hasta 2013) C0 10,28-54,24 (después de 2013)	113	3.410.600	1:30.182	3,31	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	ni	113	5.742	ni	0,17	-	-	1,93%	-
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN																															
Zhejiang, China	2009-2019	3-7 días	CUD	C0 14-76 (hasta 2013) C0 10,28-54,24 (después de 2013)	113	3.410.600	1:30.182	3,31																															
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																														
CUD	ni	113	5.742	ni	0,17	-	-	1,93%	-																														

Estudio	Resultados																																																														
<p>Cita: Wang et al. 2019</p> <p>Lugar: China</p> <p>Técnica: MS/MS</p> <p>Toma de muestra: ni</p> <p>Patologías cribadas: 26 en total, incluye CUD y VLCADD.</p> <p>Cobertura: ni</p> <p>Cohorte: 401.660 RN</p> <p>Proceso de análisis:</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético del gen SLC22A5 para CUD y gen ACADVL para VLCADD</p>	<p>Resultados: 11247 obtuvieron un resultado positivo en la primera prueba para alguna de las EEM objetivo del cribado. La tasa de rellamada fue de 2,64%. 153 niños fueron diagnosticados con alguna EEM, aunque 138 únicamente realizaron el análisis genético.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección (µmol/L)</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">China</td> <td rowspan="2">2014-2018</td> <td rowspan="2">ni</td> <td>CUD</td> <td>C0 < 9,5</td> <td>15</td> <td rowspan="2">401.660</td> <td>1:26.777</td> <td>3,37</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14:1 >0,5 en la segunda prueba de cribado: C14:1 > 0.35 C14:1/C16 > 0.14 C14:1/C2 ≥0.02</td> <td>6</td> <td>1:66.934</td> <td>1,49</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>ni</td> <td>15</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>ni</td> <td>6</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: No consta</p> <p>% sometido a tratamiento: CUD: No constan detalles del tratamiento. VLCADD: No constan detalles del tratamiento.</p>										Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN	China	2014-2018	ni	CUD	C0 < 9,5	15	401.660	1:26.777	3,37	VLCADD	C14:1 >0,5 en la segunda prueba de cribado: C14:1 > 0.35 C14:1/C16 > 0.14 C14:1/C2 ≥0.02	6	1:66.934	1,49	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	ni	15	ni	ni	-	-	-	-	-	VLCADD	ni	6	ni	ni	-	-	-	-	-
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN																																																							
China	2014-2018	ni	CUD	C0 < 9,5	15	401.660	1:26.777	3,37																																																							
			VLCADD	C14:1 >0,5 en la segunda prueba de cribado: C14:1 > 0.35 C14:1/C16 > 0.14 C14:1/C2 ≥0.02	6		1:66.934	1,49																																																							
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																						
CUD	ni	15	ni	ni	-	-	-	-	-																																																						
VLCADD	ni	6	ni	ni	-	-	-	-	-																																																						

Estudio	Resultados																																															
<p>Cita: Atkins et al. 2019</p> <p>Lugar: Iowa, Estados Unidos (Programa regional)</p> <p>Técnica: MS/MS</p> <p>Toma de muestra: ni</p> <p>Patologías cribadas: VLCADD</p> <p>Cohorte: 493.749 RN</p> <p>Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>No se especifica el algoritmo de cribado respecto a las pruebas realizadas. Se evalúan los RN con niveles por encima de los puntos de corte. Con el protocolo inicial (A1) (2005-2016), las pruebas confirmatorias eran opcionales y la decisión de realizarlas era del médico especialista. A partir de 2016 (A2), se recomienda realizar análisis genético y funcional para la confirmación diagnóstica. Identifican y diferencian a los portadores no enfermos, aunque no especifican la forma de consideración.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético y funcional (oxidación de los ácidos grasos en fibroblastos)</p>	<p>Resultados: El estudio compara dos protocolos/algoritmos diferentes utilizados en el programa de cribado, donde la diferencia es la obligatoriedad de la realización de pruebas confirmatorias en el periodo 2016-2017. Se presentan los resultados para el primer periodo como A1 (en el texto como "variable testing period"), luego A2 ("comprehensive testing period") y para todo el periodo en conjunto.</p> <p>En el periodo A1, 85 RN obtuvieron un resultado positivo en la primera prueba de cribado. En el periodo A2, se identificaron 13 RN con un resultado positivo en el cribado.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección (µmol/L)</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Iowa, Estados Unidos</td> <td>2005-2017</td> <td>ni</td> <td>VLCADD</td> <td>C14:1 (Variación de puntos de corte: 2003=0,9; 2004=0,6; 2005=0,7 / 2008 a 2017=0,67)</td> <td>A1: 2 A2: 0 Conjunto: 2</td> <td>493.749</td> <td>1:246.874 (A1)</td> <td>0,41 (A1)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VLCADD</td> <td>ni</td> <td>A1: 2 A2: 0 Conjunto: 2</td> <td>A1: 4 A2: 0 Conjunto: 4</td> <td>ni</td> <td>A1: 0,0008 A2: 0 Conjunto: 0,0008</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>A1: 3,33% A2: 100%</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: No consta</p> <p>% sometido a tratamiento: VLCADD: No detallan información sobre el tratamiento.</p> <p>VLCADD: En el periodo A1, presentan un gran número de muestras (n=30) donde no han podido determinar si son portadores, mientras que determinaron que 45 RN son portadores no enfermos.</p> <p>Para el periodo A2, 9 RN son portadores no enfermos, para 4 individuos no fue posible determinar si eran portadores. No se identificaron VP</p>										Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN	Iowa, Estados Unidos	2005-2017	ni	VLCADD	C14:1 (Variación de puntos de corte: 2003=0,9; 2004=0,6; 2005=0,7 / 2008 a 2017=0,67)	A1: 2 A2: 0 Conjunto: 2	493.749	1:246.874 (A1)	0,41 (A1)	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	VLCADD	ni	A1: 2 A2: 0 Conjunto: 2	A1: 4 A2: 0 Conjunto: 4	ni	A1: 0,0008 A2: 0 Conjunto: 0,0008	-	-	A1: 3,33% A2: 100%	-
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN																																								
Iowa, Estados Unidos	2005-2017	ni	VLCADD	C14:1 (Variación de puntos de corte: 2003=0,9; 2004=0,6; 2005=0,7 / 2008 a 2017=0,67)	A1: 2 A2: 0 Conjunto: 2	493.749	1:246.874 (A1)	0,41 (A1)																																								
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																							
VLCADD	ni	A1: 2 A2: 0 Conjunto: 2	A1: 4 A2: 0 Conjunto: 4	ni	A1: 0,0008 A2: 0 Conjunto: 0,0008	-	-	A1: 3,33% A2: 100%	-																																							

Estudio	Resultados																																						
<p>Cita: Zhou et al. 2019</p> <p>Lugar: Xuzhou, China (Programa regional)</p> <p>Técnica:</p> <p>Toma de muestra: 48-72 h</p> <p>Patologías cribadas: CUD</p> <p>Cobertura: ni</p> <p>Cohorte: 236.368 RN</p> <p>Proceso de análisis:</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo. No especifica si se toma una nueva muestra</p> <p>En la segunda prueba, el nuevo valor es inferior a 5 µmol/L se diagnostica CUD y se solicita análisis a la madre. Si el recién nacido tiene niveles entre 5- 9,63 µmol/L, se readmite para considerar el diagnóstico. Se realiza prueba confirmatoria y se considera diagnóstico frente a la presencia de dos mutaciones patogénicas del gen SLC22A5.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético del gen SLC22A5.</p>	<p>Resultados: 186 RN obtuvieron un resultado positivo en la primera prueba de cribado.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección (µmol/L)</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Xuzhou, China</td> <td>2015-2017</td> <td>48-72 h</td> <td>CUD</td> <td>C0 9,63-54</td> <td>10</td> <td>236.368</td> <td>1:23.637</td> <td>4,23</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>ni</td> <td>10</td> <td>176</td> <td>ni</td> <td>0,07</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>5,38%</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: No se reportan VP sintomáticos.</p> <p>% sometido a tratamiento: CUD: Se inicia tratamiento con L-carnitina luego del diagnóstico.</p> <p>CUD: Se identifica un hallazgo incidental y 6 casos de CUD materno. El hallazgo incidental se trata de la hermana de un recién nacido identificado por el cribado. Se realizó monitorización, donde el mayor tiempo de seguimiento fue de 2 años.</p>	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN	Xuzhou, China	2015-2017	48-72 h	CUD	C0 9,63-54	10	236.368	1:23.637	4,23	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	ni	10	176	ni	0,07	-	-	5,38%	-
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN																															
Xuzhou, China	2015-2017	48-72 h	CUD	C0 9,63-54	10	236.368	1:23.637	4,23																															
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																														
CUD	ni	10	176	ni	0,07	-	-	5,38%	-																														

Estudio	Resultados																																																					
<p>Cita: Guo et al. 2018</p> <p>Lugar: Jining, China (Programa regional)</p> <p>Técnica: MS/MS</p> <p>Toma de muestra: 3-10 días</p> <p>Patologías cribadas: 25 en total, incluye CUD y VLCADD.</p> <p>Cobertura: ni</p> <p>Cohorte: 48.297 RN</p> <p>Proceso de análisis:</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación.</p> <p>El diagnóstico se realiza por un médico especialista basándose en síntomas clínicos (de estar presentes), resultados del cribado y pruebas confirmatorias.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis genético</p>	<p>Resultados: 769 RN obtuvieron un resultado positivo en la primera prueba de cribado para alguna de las EEM incluidas. Se confirmó el diagnóstico de alguna EEM en 41 RN, siendo una incidencia de 1:1178.</p> <p>Tasa de rellamada: 1,50%</p> <p>El estudio presenta sus resultados en conjunto y diferenciados por zona urbana/zona rural.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Jining, China</td> <td rowspan="2">2015</td> <td rowspan="2">3-10 días</td> <td>CUD</td> <td>ni</td> <td>5</td> <td rowspan="2">48.297</td> <td rowspan="2">1:9.659</td> <td rowspan="2">10,35</td> </tr> <tr> <td>VCLADD</td> <td>ni</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>ni</td> <td>5</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VCLADD</td> <td>ni</td> <td>0</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: No consta</p> <p>% sometido a tratamiento: No constan detalles del tratamiento.</p> <p>CUD: Un caso no presentaba ninguna mutación, pero aun así se lo contabilizó como verdadero positivo en el estudio.</p>	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN	Jining, China	2015	3-10 días	CUD	ni	5	48.297	1:9.659	10,35	VCLADD	ni	0	-	-	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	ni	5	ni	ni	-	-	-	-	-	VCLADD	ni	0	ni	ni	-	-	-	-	-
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN																																														
Jining, China	2015	3-10 días	CUD	ni	5	48.297	1:9.659	10,35																																														
			VCLADD	ni	0				-	-																																												
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																													
CUD	ni	5	ni	ni	-	-	-	-	-																																													
VCLADD	ni	0	ni	ni	-	-	-	-	-																																													

Estudio	Resultados									
Cita: Gallant et al. 2017 Lugar: California, Estado Unidos (Programa estatal) Técnica: MS/MS Toma de muestra: 24-48 h Patologías cribadas: CUD Cobertura: ni Cohorte: 3.608.768 RN Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una única prueba de cribado Análisis confirmatorios: Análisis genético y/o estudio del transporte de carnitina en fibroblastos.	Resultados: 1.030 RN obtuvieron un resultado positivo en la prueba de cribado. De los mismos 48 fueron considerados para el posible diagnóstico, para confirmarse en 21 de los casos. Los restantes 27 casos no poseen la confirmación diagnóstica.									
	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	
	California, Estado Unidos	2005-2012	24-48 h	CUD	C0 < 7	21	3.608.768	1:171.846	0,58	
	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
	CUD	ni	21	1.009	ni	0,03	-	-	2,04%	-
	% sintomáticos al diagnóstico: No consta % sometido a tratamiento: CUD: Se inicia tratamiento con L-carnitina luego del diagnóstico. CUD: Se identificaron 6 casos de CUD materno. El estudio clasifica a 27 casos positivos como "probable/posible" debido a que no cuentan con la información de la prueba diagnóstica, los cuales son excluidos y categorizados como FP.									

Estudio	Resultados									
Cita: Hassan et al. 2016 Lugar: Cairo, Egipto (Estudio piloto en Cairo University Children Hospital) Técnica: MS/MS Toma de muestra: 3-7 días Patologías cribadas: No consta el total de patologías cribadas, incluye CUD y VLCADD. Cobertura: ni Cohorte: 25.276 RN Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa Si el resultado está alterado se reanaliza en un duplicado de la misma muestra; si persiste el positivo se deriva a evaluación y confirmación diagnóstica a un centro de enfermedades metabólicas donde se realiza una evaluación clínica y la prueba confirmatoria. Análisis confirmatorios: No consta cual es la prueba confirmatoria.	Resultados: El estudio piloto realizó el cribado para más de 30 EEM y diagnóstico 13 RN con alguna de ellas. En la primera prueba de cribado se obtuvieron 38 resultados positivos; en la segunda prueba 31 se mantuvieron positivos. Incluyeron un grupo de 3.900 niños considerados de riesgo, los cuales no son incluidos en el mismo algoritmo de cribado.									
	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN	
	Cairo, Egipto	2008	3-7 días	CUD	ni	1	25.276	1:25.276	3,96	
VLCADD				ni	0	-		-		
	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
	CUD	ni	1	ni	ni	-	-	-	-	-
	VLCADD	ni	0	ni	ni	-	-	-	-	-
	% sintomáticos al diagnóstico: Para ambas patologías, no se reportan VP sintomáticos. % sometido a tratamiento: No se reportan detalles del tratamiento. CUD: Se identifican 6 casos clínicos dentro del grupo de niños considerados de riesgo.									

Estudio	Resultados									
Cita: Diekman et al. 2016 Lugar: Países Bajos (Programa nacional) Técnica: MS/MS Toma de muestra: 72-144 h Patologías cribadas: VLCADD Cobertura: ni Cohorte: 742.728 RN Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa No se especifica el algoritmo de cribado respecto a las pruebas realizadas Análisis confirmatorios: Análisis genético del gen ACADVL	Resultados: El estudio compara diferentes puntos de corte en diversos marcadores. Se presentan los resultados para cada variación según el punto de corte utilizado. El estudio considera a los portadores heterocigotas no enfermos como FP.									
	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	
	Países Bajos	2007-2010	72-144 h	VLCADD	C14:1/C2 ≥0,02; C14:1≥0,6 (nuevos criterios); C14:1≥0,8; C14:1/C2 ≥0,023	11 (C14:1/C2 ≥0,020) 7 (C14:1≥0,6) 6 (C14:1≥0,8) 11 (C14:1/C2 ≥0,023)	742.728	1: 67.521 (C14:1/C2 ≥0,02) 1: 106.104 (C14:1≥0,6) 1: 123.788 (C14:1≥0,8) 1: 67.521 (C14:1/C2 ≥0,023)	1,48 (C14:1/C2 ≥0,02) 0,94 (C14:1≥0,6) 0,81 (C14:1≥0,8) 1,48 (C14:1/C2 ≥0,023)	
	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
	VLCADD	742.660 (C14:1/C2 ≥0,02) 742.708 (C14:1≥0,6) 742.713(C14:1≥0,8) 742.716(C14:1/C2 ≥0,023)	11 (C14:1/C2 ≥0,02) 7 (C14:1≥0,6) 6 (C14:1≥0,8) 11 (C14:1/C2 ≥0,023)	56 (C14:1/C2 ≥0,02) 8 (C14:1≥0,6 µmol/L) 3 (C14:1≥0,8 µmol/L) 19 (C14:1/C2 ≥0,023)	1 (C14:1/C2 ≥0,02) 5 (C14:1≥0,6) 6 (C14:1≥0,8) 1 (C14:1/C2 ≥0,023)	0,008% (C14:1/C2 ≥0,02) 0,001%(C14:1≥0,6) 0,0004 (C14:1≥0,8) 0,003 (C14:1/C2 ≥0,023)	93% (C14:1/C2 ≥0,02) 58% (C14:1≥0,6 µmol/L) 50% (C14:1≥0,8 µmol/L) 91,7% (C14:1/C2 ≥0,023)	100% (C14:1/C2 ≥0,02) 100% (C14:1≥0,6) 100% (C14:1≥0,8) 100% (C14:1/C2 ≥0,023)	16,4% (C14:1/C2 ≥0,02) 46,7% (C14:1≥0,6) 66,7% (C14:1≥0,8) 36,7% (C14:1/C2 ≥0,023)	99,9% (C14:1/C2 ≥0,02) 99,9% (C14:1≥0,6) 99,9% (C14:1≥0,8 µ) 99,9% (C14:1/C2 ≥0,023)
% sintomáticos al diagnóstico: No se reportan VP sintomáticos. % sometido a tratamiento: No detallan información del tratamiento. VLCADD: Se reportan 2 hallazgos incidentales.										

Estudio	Resultados									
Cita: Merritt et al. 2014 Lugar: California, Washington, Oregon y Hawai, Estados Unidos (Programa regional) Técnica: MS/MS Toma de muestra: ni Patologías cribadas: VLCADD Cobertura: ni Cohorte: 2.802.504 RN Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa En Oregon y Washington si la primera prueba de cribado es positiva, se realiza una segunda prueba. No consta que se realiza en otros estados. Algunos estados (no menciona cuales) el diagnostico lo confirma el médico especialista. Las mutaciones heterocigotas no son consideradas diagnóstico de VLCADD. Análisis confirmatorios: Análisis genético y médico especialista.	Resultados: 242 RN obtuvieron un resultado positivo en la primera prueba de cribado. Tasa de llamada: ni									
	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	
	California, Washington, Oregon y Hawai, Estados Unidos	2005-2009	ni	VLCADD	C14:1 >0,6	52	2.802.504	1:53.894	1,86	
	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
	VLCADD	ni	52	167	ni	0,006	-	-	23,7%	-
% sintomáticos al diagnóstico: 34 (durante el seguimiento de 1 año) % sometido a tratamiento: VLCADD: No constan detalles del tratamiento. VLCADD: Se reportan 11 perdidas de seguimiento, lo cual representa el 4,5% de los diagnosticados. Se reportan 3 muertes durante el seguimiento de un año. Una de ellas a los 2 días de vida por muerte súbita. De los FP, a 55 (22,7%) los consideran como portadores heterocigotas. Los asintomáticos al diagnóstico se considera que se mantuvieron asintomáticos durante el primer año de vida. El estudio destaca la importancia de tomar la muestra rápidamente al RN, debido a que los niveles de acilcarnitinas bajan rápidamente y se normalizan, no identificándose en el cribado.										

Estudio	Resultados									
Cita: Lund et al. 2020 Lugar: Dinamarca (Programa nacional, de tipo piloto hasta 2009) Técnica: MS/MS Toma de muestra: 48-72 h Patologías cribadas: 29 en total, incluye CUD y VLCADD Cobertura: 65% (inicio piloto), 85% (fin piloto), 99,85% (programa instaurado) Cohorte: 967.780 RN Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa No se especifica el algoritmo de cribado Análisis confirmatorios: Análisis genético y análisis de acilcarnitinas y C0 en plasma.	Resultados:									
	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	
	Dinamarca	2002-2019	48-72 h	CUD	C0	32	967.780	1:30.243	3,30	
				VLCADD	C14:1	5		1:193.556	0,52	
	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
CUD	967.626	32	114	8	0,01	80%	99,99%	21,9% en todo el periodo; 22% para 2018	99,99%	
VLCADD	967.760	5	15	0	0,002	100%	100%	25%	100%	
% sintomáticos al diagnóstico: CUD: No se reportan VP sintomáticos. VLCADD: 20% (n= 1) casos sintomáticos. % sometido a tratamiento: CUD: No consta. CUD: No se reportan muertes. Se identifican 14 casos como hallazgos incidentales y 19 casos de CUD materno. Como al inicio del programa de cribado reportaban un elevado número de FN, decidieron ajustar el algoritmo (no especifican de qué forma)										

Estudio	Resultados									
Cita: German Society for Neonatal Screening (DGNS), 2022 Lugar: Alemania (Programa nacional) Técnica: Toma de muestra: 36-72 h Patologías cribadas: 19 en total, incluye VLCADD Cobertura: 99,98% Cohorte: 769.320 RN Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado si la muestra fue tomada <36 h o si el RN <32 semanas de gestación, solicitando una nueva muestra (rellamada). En caso de mantenerse positiva, se deriva a confirmación. No se especifica el algoritmo de la prueba para los RN en los que se toma la muestra >36 h o RN nacidos a término. Análisis confirmatorios: Análisis genético, actividad de la enzima y acilcarnitinas en orina y plasma.	Resultados: Tasa de rellamada: 2,82%. El estudio informa que han detectado diferencias en la forma de reportar las rellamadas entre los diferentes laboratorios que incluyen; por lo tanto, puede haber información perdida o malinterpretada.									
	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	
	Alemania	2020	36-72 h	VLCADD	ni	12	769.320	1:64.110	1,56	
	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
	VLCADD	ni	12	130	ni	0,02	-	99,9%	8,45%	-
% sintomáticos al diagnóstico: No consta % sometido a tratamiento: CUD: No consta										

Estudio	Resultados																																																														
<p>Cita: Newborn Screening Ontario Annual Report, 2022</p> <p>Lugar: Ontario, Canadá (Programa regional)</p> <p>Técnica:</p> <p>Toma de muestra: 24-48 h</p> <p>Patologías cribadas: 27 en total, incluye CUD y VLCADD</p> <p>Cobertura: 99,7%</p> <p>Cohorte: 137.846 RN</p> <p>Proceso de análisis:</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo. No especifica si se solicita una nueva muestra</p> <p>Análisis confirmatorios: no consta cual es la prueba confirmatoria</p>	<p>Resultados: el estudio indica únicamente VPP, debido a que mantienen al momento de su publicación un elevado porcentaje de RN con el diagnóstico sin confirmar. Al aportar el dato, se decidió incluirlo en la revisión.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección (µmol/L)</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100.000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Ontario, Canadá</td> <td rowspan="2">2022</td> <td rowspan="2">24-48 h</td> <td>CUD</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td rowspan="2">137.846</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14:1 0,75</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</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>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>6,90%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>26,1%</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: CUD: no consta</p> <p>% sometido a tratamiento: CUD: no constan detalles del tratamiento</p> <p>CUD: indican una prevalencia de 1:87.394</p> <p>VLCADD: el estudio indica que en 2021 se modificó el punto de corte y ese fue el motivo de disminución de la cantidad de positivos en el cribado. Indican una prevalencia de VLCADD de 1:76.117.</p>										Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	Ontario, Canadá	2022	24-48 h	CUD	ni	ni	137.846	-	-	VLCADD	C14:1 0,75	ni	-	-	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	-	-	-	-	-	-	-	6,90%	-	VLCADD	-	-	-	-	-	-	-	26,1%	-
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN																																																							
Ontario, Canadá	2022	24-48 h	CUD	ni	ni	137.846	-	-																																																							
			VLCADD	C14:1 0,75	ni		-	-																																																							
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																						
CUD	-	-	-	-	-	-	-	6,90%	-																																																						
VLCADD	-	-	-	-	-	-	-	26,1%	-																																																						

Estudio	Resultados																																																														
<p>Cita: The Newborn Blood Spot Screening in The Netherlands, 2021</p> <p>Lugar: Países Bajos (programa nacional)</p> <p>Técnica: MS/MS</p> <p>Toma de muestra: 72-96 h</p> <p>Patologías cribadas: 24 en total, incluye CUD y VLCADD</p> <p>Cobertura: 99,4%</p> <p>Cohorte: 168.683 RN</p> <p>Proceso de análisis:</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo. No especifica si se solicita una nueva muestra</p> <p>Análisis confirmatorios: ni</p>	<p>Resultados:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100.000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Países Bajos</td> <td rowspan="2">2020</td> <td rowspan="2">72-96 h</td> <td>CUD</td> <td>C0</td> <td>2</td> <td rowspan="2">168.683</td> <td>1:84.341</td> <td>1,18</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>ni</td> <td>5</td> <td>1:33.737</td> <td>2,96</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>ni</td> <td>2</td> <td>11</td> <td>ni</td> <td>0,007</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>15,3%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>168.671</td> <td>5</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>0,004</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>41,7%</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: CUD: no consta.</p> <p>% sometido a tratamiento: no se reportan detalles del tratamiento para ambas patologías.</p> <p>CUD: la patología no es objetivo del programa de cribado, pero se considera un hallazgo incidental.</p>										Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	Países Bajos	2020	72-96 h	CUD	C0	2	168.683	1:84.341	1,18	VLCADD	ni	5	1:33.737	2,96	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	ni	2	11	ni	0,007	-	-	15,3%	-	VLCADD	168.671	5	7	0	0,004	100%	100%	41,7%	100%
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN																																																							
Países Bajos	2020	72-96 h	CUD	C0	2	168.683	1:84.341	1,18																																																							
			VLCADD	ni	5		1:33.737	2,96																																																							
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																						
CUD	ni	2	11	ni	0,007	-	-	15,3%	-																																																						
VLCADD	168.671	5	7	0	0,004	100%	100%	41,7%	100%																																																						

Estudio	Resultados									
Cita: Andalucía Occidental Lugar: Andalucía, España (programa regional) Técnica: MS/MS Toma de muestra: 36-48 h Cobertura: 100% Cohorte: 1.143.932 RN (los programas de Andalucía Occidental y Oriental contabilizan sus RN conjuntamente) Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa Ante un resultado positivo en la prueba inicial, se solicita una nueva muestra Análisis confirmatorios: se solicitan nuevas muestras para confirmación de la patología sospechada.	Resultados:									
	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN	
	Madrid, España	2009-2023	36-48 h	CUD	C0	3	1.143.932	1:381.310	0,26	
				VLCADD	C14:1	4		1:285.983	0,34	
	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
CUD	ni	3	ni	ni	-	-	-	-	100%	
VLCADD	ni	4	ni	ni	-	-	-	-	100%	
% sintomáticos al diagnóstico: CUD: no se reportan VP sintomáticos. VLCADD: no se reportan VP sintomáticos. % sometido a tratamiento: CUD y VLCADD: la evolución de los casos fue buena.										

Estudio	Resultados									
Cita: Andalucía Oriental Lugar: Andalucía, España (programa regional) Técnica: MS/MS Toma de muestra: 36-48 h Cobertura: 100% Cohorte: 1.143.932 RN (los programas de Andalucía Occidental y Oriental contabilizan sus RN conjuntamente) – Población cribada Andalucía Oriental: 526.144 RN Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa Se reanaliza un duplicado ante un resultado positivo (alto y bajo riesgo). Si persiste el positivo, se solicita una segunda muestra (rellamada). Si mantiene el resultado positivo, se deriva a confirmación diagnóstica. Análisis confirmatorios: ni	Resultados: Se destaca la identificación de un caso de acidemia glutárica tipo 1, el cual se consideró FP.									
	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN	
	Andalucía, España	2010-2023	36-48 h	CUD	C0 < 7	6	526.144	1:87.690	1,14	
				VLCADD	C14:1	6		1:87.690	0,19	
	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
CUD	526.114	6	24	0	0,005	100%	99,9%	20%	100%	
VLCADD	526.135	6	2	1	0,0004	85,7%	99,9%	75%	99,9%	
% sintomáticos al diagnóstico: CUD: no se reportan VP sintomáticos. VLCADD: se detectó un caso sintomático, previo a recibir el resultado del cribado. % sometido a tratamiento: CUD y VLCADD: la evolución de los casos fue buena. Se identificaron 2 casos de VLCADD que evolucionaron a cardiopatía, pero con un buen control. Se identificó un fallecimiento por muerte súbita a las 48 h en un caso de VLCADD.										

Estudio	Resultados									
Cita: Ceuta Lugar: Ceuta, España (programa regional) Técnica: MS/MS Toma de muestra: 36-48 h Cobertura: 81% Cohorte: 15.532 RN Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa Se reanaliza un duplicado ante un resultado positivo. Cuando se comprueba, se solicita una segunda muestra (rellamada). Si persiste el resultado positivo, se solicita una nueva muestra para confirmación. En caso de bajo peso al nacer, nutrición parenteral, nacimiento de gemelos o transfusión de sangre, se solicita una nueva muestra. Análisis confirmatorios: se solicitan nuevas muestras para confirmación de la patología sospechada.	Resultados:									
	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN	
	Ceuta, España	2009-2023	36-48 h	CUD	C0	0	15.532	-	-	
				VLCADD	C14:1	1		1:15.532	6,43	
	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
	CUD	ni	0	ni	ni	-	-	100%	-	100%
	VLCADD	ni	1	ni	ni	-	-	100%	-	100%
	% sintomáticos al diagnóstico: CUD: no se reportan VP sintomáticos. VLCADD: no se reportan VP sintomáticos. % sometido a tratamiento: CUD y VLCADD: la evolución de los casos fue buena.									

Estudio	Resultados									
Cita: Extremadura Lugar: Extremadura, España (programa regional) Técnica: MS/MS Toma de muestra: 48-72 h Cobertura: 97,6% Cohorte: 6.692 RN Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa Se reanaliza un duplicado ante un resultado positivo. Cuando se comprueba, se solicita una segunda muestra (rellamada). Si persiste el resultado positivo, se deriva para diagnóstico, tratamiento y seguimiento. En caso de bajo peso al nacer, nutrición parenteral o transfusión de sangre, se solicita una nueva muestra. Análisis confirmatorios: ni	Resultados:									
	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	
	Extremadura, España	2023	48-72 h	CUD	C0 <6	0	6.694	-	-	
				VLCADD	C14:1	0		-	-	
	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
	CUD	6.681	0	13	0	0,19	-	99,8%	-	100%
	VLCADD	6.684	0	10	0	0,14	-	100%	-	100%
	% sintomáticos al diagnóstico: CUD: no se reportan VP sintomáticos. VLCADD: no se reportan VP sintomáticos. % sometido a tratamiento: CUD y VLCADD: la evolución de los casos fue buena.									

Estudio	Resultados																																																														
Cita: Galicia Lugar: Galicia, España (programa regional) Técnica: MS/MS Toma de muestra: >24 h Cobertura: 101% Cohorte: 461.653 RN Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa Se reanaliza un duplicado ante un resultado positivo. Cuando se comprueba, se solicita una segunda muestra (rellamada). Si persiste el resultado positivo, se deriva para diagnóstico, tratamiento y seguimiento. En caso de bajo peso al nacer, nutrición parenteral o transfusión de sangre, se solicita una nueva muestra. Análisis confirmatorios: Análisis genético	Resultados: Tasa de rellamada: 0,0032% para CUD y 0,026% para VLCADD <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100.000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Galicia, España</td> <td rowspan="2">2000-2023</td> <td rowspan="2">>24 h</td> <td>CUD</td> <td>C0</td> <td>2</td> <td rowspan="2">461.653</td> <td>1:232.326</td> <td>0,43</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14:1</td> <td>3</td> <td>1:154.884</td> <td>0,64</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>464.647</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>0,0009</td> <td>100%</td> <td>99,9%</td> <td>33,3%</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>464.649</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0,0002</td> <td>100%</td> <td>99,9%</td> <td>75%</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: CUD: no se reportan VP sintomáticos. VLCADD: no se reportan VP sintomáticos. % sometido a tratamiento: CUD y VLCADD: la evolución de los casos fue buena.</p>										Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN	Galicia, España	2000-2023	>24 h	CUD	C0	2	461.653	1:232.326	0,43	VLCADD	C14:1	3	1:154.884	0,64	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	464.647	2	4	0	0,0009	100%	99,9%	33,3%	100%	VLCADD	464.649	3	1	0	0,0002	100%	99,9%	75%	100%
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100.000 RN																																																							
Galicia, España	2000-2023	>24 h	CUD	C0	2	461.653	1:232.326	0,43																																																							
			VLCADD	C14:1	3		1:154.884	0,64																																																							
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																						
CUD	464.647	2	4	0	0,0009	100%	99,9%	33,3%	100%																																																						
VLCADD	464.649	3	1	0	0,0002	100%	99,9%	75%	100%																																																						

Estudio	Resultados																																																														
Cita: Madrid Lugar: Madrid, España (programa regional) Técnica: MS/MS Toma de muestra: 24-72 h Cobertura: 100% Cohorte: 728.755 RN Proceso de análisis: Proceso de cribado: 1 etapa Se realiza una segunda prueba de cribado ante un resultado positivo, solicitando una nueva muestra Análisis confirmatorios: se solicitan nuevas muestras para confirmación de la patología sospechada.	Resultados: Tasa de rellamada: 0,83% en CUD y 0,37% en VLCADD Se destaca que algunos de los FP identificados se corresponden a hallazgos incidentales de otras patologías como déficit de carnitina palmitoitransferasa I y II que se detectan en el mismo proceso de cribado.																																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EEM</th> <th>Umbral de detección</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa de detección por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Madrid, España</td> <td rowspan="2">2011-2023</td> <td rowspan="2">24-72 h</td> <td>CUD</td> <td>C0</td> <td>16</td> <td rowspan="2">728.755</td> <td>1:26.991</td> <td>2,19</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>C14:1</td> <td>15</td> <td>1:48.585</td> <td>2,06</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>EEM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>FN</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CUD</td> <td>728.622</td> <td>16</td> <td>137</td> <td>0</td> <td>0,019</td> <td>100%</td> <td>99,9%</td> <td>10,46%</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>VLCADD</td> <td>728.580</td> <td>15</td> <td>180</td> <td>0</td> <td>0,02</td> <td>100%</td> <td>99,9%</td> <td>7,69%</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>% sintomáticos al diagnóstico: CUD: no se reportan VP sintomáticos. VLCADD: no se reportan VP sintomáticos. % sometido a tratamiento: CUD y VLCADD: la evolución de los casos fue buena.</p>										Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN	Madrid, España	2011-2023	24-72 h	CUD	C0	16	728.755	1:26.991	2,19	VLCADD	C14:1	15	1:48.585	2,06	EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	CUD	728.622	16	137	0	0,019	100%	99,9%	10,46%	100%	VLCADD	728.580	15	180	0	0,02	100%	99,9%	7,69%	100%
Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	EEM	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN																																																							
Madrid, España	2011-2023	24-72 h	CUD	C0	16	728.755	1:26.991	2,19																																																							
			VLCADD	C14:1	15		1:48.585	2,06																																																							
EEM	VN	VP	FP	FN	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																						
CUD	728.622	16	137	0	0,019	100%	99,9%	10,46%	100%																																																						
VLCADD	728.580	15	180	0	0,02	100%	99,9%	7,69%	100%																																																						

Anexo C. Calidad de los estudios

Dominio 1: selección de pacientes	
A: Riesgo de sesgo: ¿podría haber sesgo en la selección de pacientes?^a	Bajo
	Alto
	Dudoso
¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria?	Si/No/Dudoso
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
¿Se evitaron en el estudio exclusiones inapropiadas?	
B: Aplicabilidad: ¿hay dudas de que la aplicación o interpretación de la prueba que está siendo evaluada no se ajuste a la pregunta de la revisión?	Bajo
	Alto
	Dudoso
Dominio 2: prueba índice	
A. Riesgo de sesgo: ¿se pudo haber introducido algún sesgo al realizar o interpretar la prueba a índice?	Bajo
	Alto
	Dudoso
¿La interpretación de los resultados de la prueba índice se realizó sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Si/No/Dudoso
Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?	
B. Aplicabilidad: ¿existen dudas acerca de que la realización o interpretación de la prueba índice difiera de la pregunta de investigación?	Bajo
	Alto
	Dudoso
Dominio 3: prueba de referencia	
A. Riesgo de sesgos: ¿se pudo haber producido algún sesgo en la realización o interpretación de la prueba de referencia?	Bajo
	Alto
	Dudoso
¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición a estudio?	Si/No/Dudoso
¿La interpretación de los resultados de la prueba de referencia se realizó sin conocer los resultados de la prueba índice?	
B. Aplicabilidad: ¿existen dudas acerca de que la enfermedad, clasificada como tal a través de la prueba referencia, difiera de la población a la cual estaba referida pregunta de investigación?	Bajo
	Alto
	Dudoso
Dominio 4: flujo y cronograma	
A. Riesgo de sesgos: ¿podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	Bajo
	Alto
	Dudoso
¿El intervalo de tiempo entre la prueba índice y la prueba de referencia fue el adecuado?	Si/No/Dudoso
¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
Fuente: Whiting et al (2011)	
^a Si todas las preguntas orientativas se responden como "sí", el riesgo es bajo. Si alguna se responde como "no", existe riesgo de sesgo. La categoría "dudoso" solo se debería emplear cuando existe información insuficiente para realizar la valoración.	

Herramienta QUADAS-2

	Riesgo de Sesgo				Aplicabilidad		
	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba referencia ^a	Flujo cronograma	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba referencia
Maier 2023	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Liu 2023	Bajo	Bajo	Bajo	Dudoso	Bajo	Bajo	Bajo
Upadia 2023	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Crefcoeur 2023	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Liammongkolkul 2023	Alto	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Li 2021	Bajo	Bajo	Bajo	Dudoso	Bajo	Bajo	Bajo
Chang 2022	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Schiergens 2021	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Lin 2021	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Luders 2021	Bajo	Alto	Bajo	Dudoso	Bajo	Bajo	Bajo
Tan 2021	Dudoso	Bajo	Bajo	Dudoso	Bajo	Bajo	Bajo
Martin-Rivada 2021, Cambra-Conejero 2020	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Task Force Pilot Study 2020	Alto	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Tangeras 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Yang 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Lin 2020	Bajo	Alto	Bajo	Dudoso	Bajo	Bajo	Bajo
Wang 2019	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Atkins 2019	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Zhou 2019	Bajo	Bajo	Bajo	Dudoso	Bajo	Bajo	Bajo
Guo 2018	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Gallant 2017	Bajo	Bajo	Bajo	Dudoso	Bajo	Bajo	Bajo
Hassan 2016	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Diekman 2016	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Merritt 2014	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Lund 2020	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
German Society for Neonatal Screening (DGNS) 2022	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Newborn Screening Ontario 2022	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
The Newborn Screening in The Netherlands 2021	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo

Fuente: elaboración propia.

^a En el contexto de un programa de cribado, la prueba de referencia (confirmación) nunca es cegada, solo se realiza a los positivos a la prueba índice (cribado).

Metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) – CUD

Sensibilidad	-
Especificidad	-

Prevalencias	0.00005%		
--------------	----------	--	--

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 1000 patients tested	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0.00005%	
Verdaderos positivos (pacientes con [Condición objetivo])	7 estudios pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio	serio	-	-	ninguno	-	⊕○○○ Muy baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener [Condición objetivo])								-	
Verdaderos negativos (pacientes sin [Condición objetivo])	6 estudios pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio	serio	-	-	ninguno	-	
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como [Condición objetivo])								-	

*No se consideró adecuado realizar un metaanálisis dada la heterogeneidad en los algoritmos diagnósticos y el gran número de ceros en las celdas ya que esto genera inestabilidad en los modelos.

Metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) - VLCADD

Sensibilidad	-
Especificidad	-

Prevalencias	0.00005%		
--------------	----------	--	--

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 1000 patients tested	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0.00005%	
Verdaderos positivos (pacientes con [Condición objetivo])	6 estudios pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio	serio	-	-	ninguno	-	⊕○○○ Muy baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener [Condición objetivo])								-	
Verdaderos negativos (pacientes sin [Condición objetivo])	7 estudios pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio	serio	-	-	ninguno	-	⊕○○○ Muy baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como [Condición objetivo])								-	

*No se consideró adecuado realizar un metaanálisis dada la heterogeneidad en los algoritmos diagnósticos y el gran número de ceros en las celdas, ya que esto genera inestabilidad en los modelos.

Anexo D. Estudios excluidos

Estudio	Motivo
YANG C, SHI C, ZHOU C, WAN Q, ZHOU Y, CHEN X, et al. <i>Screening and follow-up results of fatty acid oxidative metabolism disorders in 608 818 newborns in Jining, Shandong province</i> . Journal of Zhejiang University (Medical Sciences). 2021;50(4):472-80.	Idioma
Tang C, Tan M, Xie T, Tang F, Liu S, Wei Q, et al. <i>Screening for neonatal inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry in Guangzhou</i> . Journal of Zhejiang University (Medical Sciences). 2021;50(4):463-71. doi: https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2021-0260 .	Idioma
Smon A, Repic Lampret B, Grosej U, Zerjav Tansek M, Kovac J, Perko D, et al. <i>Next generation sequencing as a follow-up test in an expanded newborn screening programme</i> . Clinical Biochemistry. 2018;1;52:48-55. doi: https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.10.016 .	Intervención
张超 胡, 杨建滨, 等. <i>Region 4 Stork系统在串联质谱新生儿极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症筛查中的应用</i> [J]. 中华检验医学杂志. 2020 doi: 10.3760/cma.j.cn114452-20200224-00116.	Idioma
Yang LL, Huang, Xw, Chang JB, Zhou XL, Huang, XL. <i>Screening and diagnosis of children with primary carnitine deficiency in Zhejiang Province, China</i> . Hong Kong Journal of Paediatrics. 2013;18:167-73.	Año de publicación
Wilson C, Knoll D, de Hora M, Kyle C, Glamuzina E, Webster D. <i>The decision to discontinue screening for carnitine uptake disorder in New Zealand</i> . J Inherit Metab Dis. 2019 Jan;42(1):86-92. doi: 10.1002/jimd.12030 PubMed PMID: 30740730.	Diseño del estudio
Huang, Z, Wang J, Xie, M, Huang C. <i>The screening and genetic analysis of primary carnitine deficiency in the minority municipalities in Hainan Province</i> . Chinese Journal of Laboratory Medicine. 2019;12:293-6.	Texto completo no disponible
Xiaole L, Shubo L, Linlin Z, Xinyun Z, Yuan T, Min N, et al. <i>Newborn screening, gene variation analysis and follow-up study of very long chain acyl CoA dehydrogenase deficiency</i> . 中华实用儿科临床杂志. 2021 doi: 10.3760/cma.j.cn101070-20200816-01353.	Idioma
Wang S, Leng J, Diao C, Wang Y, Zheng R. <i>Genetic characteristics and follow-up of patients with fatty acid β-oxidation disorders through expanded newborn screening in a Northern Chinese population</i> . Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2020;33(6):683-90. l2024-04-10.doi: doi: 10.1515/jpem-2019-0551.	No incluye variables resultado
Zheng JZ, Yu; Hong, Fang; Yang, Jianbin; Tong, Fan; Mao, Huaqing; Huang, Xiaolei; Zhou, Xuelian; Yang, Rulai; Zhao, Zhengyan; Huang, Xinwen. [Screening for fatty acid oxidation disorders of newborns in Zhejiang province: prevalence, outcome and follow-up]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences). 2017;46:248-55.	Idioma
Chien Y-H, Lee N-C, Chao M-C, Chen L-C, Chen L-H, Chien C-C, et al. <i>Fatty Acid Oxidation Disorders in a Chinese Population in Taiwan</i> . En: Zschocke J, Gibson KM, Brown G, Morava E, Peters V, editors. JIMD Reports - Volume 11. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 165-72.	Año de publicación
Zhou M, Deng L, Huang Y, Xiao Y, Wen J, Liu N, et al. <i>Application of the Artificial Intelligence Algorithm Model for Screening of Inborn Errors of Metabolism</i> . Frontiers in Pediatrics. 2022;10 doi: 10.3389/fped.2022.855943.	Diseño del estudio
Chong SL, LK; Hui, J; Lai, CY; Leung, TY; Yuen, YP. <i>Expanded newborn metabolic screening programme in Hong Kong: a three-year journey</i> . HONG KONG MEDICAL JOURNAL 2017;23:489-96. doi: 10.12809/hkmj176274.	Intervención
Smon AM, S; Lampret, BR; Battelino, T. <i>PILOT RESEARCH ON EXPANDING SLOVENIAN NEWBORN SCREENING PROGRAMME FOR INHERITED METABOLIC DISORDERS DETECTABLE BY TANDEM MASS SPECTROMETRY</i> . CHEMICKE LISTY. 2014;108.	Intervención
Lin Y, Zhang W, Huang C, Lin C, Lin W, Peng W, et al. <i>Increased detection of primary carnitine deficiency through second-tier newborn genetic screening</i> . Orphanet J Rare Dis. 2021 Mar 23;16(1):149. doi: 10.1186/s13023-021-01785-6 PubMed PMID: 33757571.	Diseño del estudio
Huang YLT, C F; Liu, S C; Sheng, H Y; Tang, F; Jiang, X; Zheng, R D; Mei, H F; Liu, L. [Newborn screening for primary carnitine deficiency and variant spectrum of SLC22A5 gene in Guangzhou] Chinese journal of pediatrics. 2020;58:476-81. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20200323-00292.	Texto completo no disponible
Rasmussen J, Nielsen OW, Janzen N, Duno M, Gislason H, Kober L, et al. <i>Carnitine levels in 26,462 individuals from the nationwide screening program for primary carnitine deficiency in the Faroe Islands</i> . J Inherit Metab Dis. 2014;37(2):215-22. doi: 10.1007/s10545-013-9606-2 PubMed PMID: 23653224.	Población
Jianqiang T. <i>Detección del espectro de acilcarnitina y pruebas genéticas para los trastornos de oxidación de ácidos grasos neonatales en el centro y norte de Guangxi</i> . Revista china de genética médica. 2019;36 doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.11.003.	Texto completo no disponible
Sarar M, Wafa E, Aida IA-A, Amal MA, Ali A, Lujane A, et al. <i>Incidence of newborn screening disorders among 56632 infants in Central Saudi Arabia</i> . Saudi Medical Journal. 2020;41(7):703. doi: 10.15537/smj.2020.7.25147.	Intervención
Alotaibi R, Alsulami M, Hijji S, Alghamdi S, Alnahdi Y, Alnahdi H, et al. <i>Diabetic ketoacidosis in Saudi Arabia: factors precipitating initial admission and readmission</i> . Annals of Saudi Medicine. 2022;42(2):119-26. doi: doi:10.5144/0256-4947.2022.119.	No incluye variables resultado

Estudio	Motivo
Scolamiero E, Cozzolino C, Albano L, Ansalone A, Caterino M, Corbo G, et al. Targeted metabolomics in the expanded newborn screening for inborn errors of metabolism. <i>Molecular BioSystems</i> . 2015;11(6):1525-35. doi: 10.1039/C4MB00729H.	Intervención
Touati G, Gorce M, Oliver-Petit I, Broué P, Ausseil J. [New Inborn Errors of Metabolism added in the French program of neonatal screening]. <i>Med Sci (Paris)</i> . 2021;37(5):507-18. PubMed PMID: 34003097.	Idioma
Chen M, Yin Y, Liu H, Peng Y, Ye L, Luo Q, et al. Screening for newborn fatty acid oxidation disorders in Chongqing and the follow-up of confirmed children. <i>Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)</i> . 2022;51(3):290-7. doi: 10.3724/zdxbyxb-2022-0218.	Idioma
Zhou D, Cheng Y, Yin X, Miao H, Hu Z, Yang J, et al. Newborn Screening for Mitochondrial Carnitine-Acylcarnitine Cycle Disorders in Zhejiang Province, China. <i>Frontiers in Genetics</i> . 2022;13 doi: 10.3389/fgene.2022.823687.	Intervención
Fuente: elaboración propia.	

