

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

Actualización y análisis de los programas autonómicos:

- Acidemias metilmalónicas
- Acidemia propiónica

Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by MS/MS. Update and assessment regional programs.

- Methylmalonic Acidemias
- Propionic Acidaemia

Informe de Evaluación de Tecnología Sanitarias

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



AXENCIA GALEGA
DE COÑECIMENTO
EN SAÚDE

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

Actualización y análisis de los programas autonómicos:

- Acidemias metilmalónicas
- Acidemia propiónica

Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by MS/MS. Update and assessment regional programs.

- Methylmalonic Acidemias
- Propionic Acidaemia

Informe de Evaluación de Tecnología Sanitarias

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



CANTERO MUÑOZ, PAULA

Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS. Actualización y análisis de los programas autonómicos: acidemias metilmalónicas y acidemia propiónica / Paula Cantero Muñoz, ... — 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: 133-24-129-4

Depósito legal: C 1603-2024

1. Cribado Neonatal. 2. Errores congénitos del metabolismo. 3. Planes y Programas de Salud. I. Maceira Rozas, María del Carmen. II. Pawlowska Pawlowska, Ewa. III. Casal Acción, Beatriz. IV. España. Ministerio de Sanidad. V. 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, para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Fecha de edición: 2024

Edita: Ministerio de Sanidad

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t.

NIPO: 133-24-129-4

Depósito legal: C 1603-2024

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 del 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:

Cantero Muñoz P, Maceria Rozas MC, Pawlowska Pawlowska E, Casal Acción B. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS. Actualización y análisis de los programas autonómicos: acidemias metilmalónicas y acidemia propiónica. 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 y figuras	8
Resumen	10
Resumo	17
Summary	24
Justificación	31
1 Alcance y objetivo	32
1.1 Alcance	32
1.2 Objetivo	32
2 Metodología	34
2.1 Pregunta de investigación	34
2.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica	34
2.3 Proceso de selección de estudios	35
2.4 Evaluación de la calidad de la evidencia y del riesgo de sesgo	36
2.5 Extracción de datos	37
2.6 Análisis y síntesis de la evidencia	37
2.7 Información de los programas autonómicos	37
2.8 Desviaciones del protocolo	37
2.9 Actualización de la evidencia del informe previo	38
3 Academias metilmalónicas	39
3.1 Características de la enfermedad	40
3.1.1 Incidencia al nacimiento y prevalencia	40
3.1.2 Historia natural y características clínicas	40
3.1.3 Diagnóstico	42
3.1.4 Tratamiento	45
3.1.5 Pronóstico	46
3.2 Prueba de cribado	47
3.2.1 Cribado neonatal de la MMA	47
3.3 Resultados	49
3.3.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica	49
3.3.2 Resultados clínicos de los estudios	53
3.3.3 Mortalidad	65
3.3.4 Balance riesgo-beneficio	68
3.3.5 Resultados económicos	73

3.4. Discusión	74
3.4.1 Discusión de la metodología	74
3.4.2 Discusión riesgo-beneficio	76
4 Acidemia propiónica	77
4.1 Características de la enfermedad	77
4.1.1 Incidencia al nacimiento y prevalencia.	77
4.1.2 Historia natural y características clínicas	77
4.1.3 Diagnóstico	78
4.1.4 Tratamiento.	80
4.1.5 Pronóstico	80
4.2 Prueba de cribado	81
4.2.1 Cribado neonatal de la PA	81
4.3 Resultados	83
4.3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	83
4.3.2 Resultados clínicos de los estudios.	84
4.3.3 Mortalidad	89
4.3.4 Balance riesgo-beneficio.	92
4.3.5 Resultados económicos	94
4.4 Discusión	94
4.4.1 Discusión de la metodología	95
4.4.2 Discusión riesgo-beneficio	95
5 Criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre implantación de programas de cribado poblacional.	96
Autoría	107
Referencias bibliográficas	109
Anexos	118
Anexo A. Estrategia de búsqueda	118
Anexo B. Valoración de la calidad metodológica de los estudios	124
Anexo C. Tablas de evidencia	128
Anexo D. Estudios excluidos	172

Lista de abreviaturas

AGREE II: *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*

AMM: academias metilmalónicas

AMSTAR-2: *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*

AVAC: años de vida ajustados por calidad

CC. AA.: Comunidades Autónomas

CiA: ciudades autónomas

EE: evaluación económica

ECA: ensayo clínico controlado y aleatorizado

ECM: errores congénitos del metabolismo

EEM: enfermedades endocrino-metabólicas

Esp: especificidad

FN: falso negativo

FP: falso positivo

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

MS/MS: espectrometría de masas en tándem

Mut: enzima metilmalonil_CoA mutasa

PA: acidemia propiónica

PICOD: población, intervención, comparador, medidas de resultado y diseño de estudio

PCC: enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilasa

PCN: programa de cribado neonatal

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematics Reviews and Meta-Analises*

QUADAS-2: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*

RedETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

RCEI: ratio coste efectividad incremental

RN: recién nacidos

Rob 2: *Risk-of-bias tool for randomized trials*

ROBINS-I: *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*

Sens: sensibilidad

SICN: Sistema de Información de Cribado Neonatal

SNS: Sistema Nacional de Salud

VN: verdadero negativo

VP: verdadero positivo

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

Lista de tablas y figuras

Listas de tablas

Tabla 1	Pregunta de investigación (PICOD)	34
Tabla 2	Bases de datos electrónicas de literatura biomédica	35
Tabla 3	Criterios de selección de los estudios	36
Tabla 4	Cumplimiento previo de los requisitos de implantación de la AMM y AP	38
Tabla 5	Signos, síntomas y presentación de la AMM	41
Tabla 6	Genotipos responsables de la AMM	42
Tabla 7	AMM: alteraciones bioquímicas de la AMM	43
Tabla 8	Pruebas de primer nivel, segundo nivel y confirmación para la AMM	47
Tabla 9	Características generales de los estudios incluidos	51
Tabla 10	Variables de resultado analizadas por los estudios incluidos	54
Tabla 11	AMM: número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento	56
Tabla 12	AMM: sensibilidad y especificidad de los programas de cribado	60
Tabla 13	AMM y PA: tasa de rellamada (porcentaje del total de población)	61
Tabla 14	AMM: falsos positivos y valor predictivo positivo	63
Tabla 15	AMM: falsos negativos y valor predictivo negativo	64
Tabla 16	AMM: mortalidad.	67
Tabla 17	Perfil GRADE de mortalidad para RN diagnosticados de AMM	67
Tabla 18	AMM: edad de debut, diagnóstico y evolución de los RN sintomáticos	68
Tabla 19	Perfil GRADE de estado de salud al diagnóstico (asintomáticos vs sintomáticos).	70
Tabla 20	Perfiles GRADE del tratamiento en RN (asintomáticos vs sintomáticos).	72
Tabla 21	Signos, síntomas y presentación de la PA	78
Tabla 22	PA: alteraciones bioquímicas de la PA	79
Tabla 23	Pruebas de primer y segundo nivel para la PA.	82
Tabla 24	Estudio de cribado realizado en España en una etapa.	83
Tabla 25	Estudio de cribado realizado en España en dos etapas.	84
Tabla 26	PA: número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento	85
Tabla 27	PA: sensibilidad y especificidad de los programas de cribado	87
Tabla 28	PA: falsos positivos y valor predictivo positivo	88
Tabla 29	PA: falsos negativos y valor predictivo negativo	89
Tabla 30	PA: mortalidad.	91
Tabla 31	Perfil GRADE de mortalidad para RN diagnosticados de PA	91
Tabla 32	PA: edad de debut, diagnóstico y evolución de los RN sintomáticos	92
Tabla 33	Perfiles GRADE de estado de salud al diagnóstico de PA (asintomáticos vs sintomáticos).	93
Tabla 34	Criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre implantación de programas de cribado poblacional	97
Tabla 35	Comparativa del grado de cumplimiento de los requisitos clave.	105

Lista de figuras

Figura 1	Algoritmo diagnóstico de la acidemia malónica y propiónica: C3 elevado	45
Figura 2	Algoritmo diagnóstico de la AMM	48
Figura 3	Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios para la AMM y PA.	49
Figura 4	Riesgo de sesgo de los estudios de cribado en una etapa	52
Figura 5	Riesgo de sesgo de los estudios de cribado en dos etapas	53
Figura 6	Forest Plot pacientes riesgo de morir en pacientes con diagnóstico de AMM	66
Figura 7	Forest Plot del estado de salud al diagnóstico.	69
Figura 8	Forest Plot de AMM por tipo asilada vs combinada.	71
Figura 9	Forest Plot Eficacia del tratamiento y evolución de pacientes diagnosticados de AMM	72
Figura 10	Algoritmo diagnóstico de la PA	82
Figura 11	Forest Plot Mortalidad PA	90
Figura 12	Forest Plot del estado de salud al diagnóstico en RN con PA	93

Resumen

Introducción

Los programas de cribado neonatal buscan detectar y tratar tempranamente trastornos congénitos tratables para reducir la morbilidad y discapacidades asociadas. Deben asegurar acceso equitativo y ofrecer información completa a los padres para la toma de decisiones sobre la salud de sus hijos. La espectrometría de masas en tándem ha revolucionado el cribado al detectar múltiples enfermedades metabólicas con un solo procedimiento. Sin embargo, el cribado no debe iniciarse si no hay claros beneficios para el neonato y garantías de diagnóstico y tratamiento adecuados.

Las **acidemias metilmalónicas (AMM)** es un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos, de herencia autosómica recesiva, que afecta al catabolismo del propionato. Es causado por un defecto en la enzima metilmalonil-CoA mutasa (MUT) y se caracteriza por la acumulación de metabolitos procedentes del catabolismo de aminoácidos de cadena ramificada. Se distinguen dos formas principales: la AMM aislada y la AMM combinada con homocistinuria. A nivel mundial, se estima una prevalencia global de 1,14 casos por cada 100.000 nacimientos, con una tendencia ascendente en la última década. La mayor prevalencia se observa en Asia, seguida de Europa. En España, la detección de la AMM varía entre comunidades autónomas, lo que genera ciertas desigualdades. En 2023 son 13 de las 19 comunidades y ciudades autónomas las que realizan el cribado de AMM.

Las manifestaciones clínicas varían desde el periodo neonatal hasta la edad adulta. Los pacientes pueden presentar síntomas agudos, como descompensaciones metabólicas, o crónicos como hipotonía. Las complicaciones incluyen discapacidad intelectual, problemas renales, neurológicos y del desarrollo. En la AMM con homocistinuria predomina el retraso psicomotor con deterioro neurológico, hidrocefalia, afectación ocular, anomalías hematológicas y síndrome hemolítico urémico (SHU). El diagnóstico de la AMM se basa en los signos clínicos y en pruebas bioquímicas y de laboratorio. Las pruebas bioquímicas, como el análisis de ácidos orgánicos en orina, plasma o líquido cefalorraquídeo, junto con la medición de acilcarnitinas en sangre seca o plasma, ayudan a confirmar el diagnóstico. Se pueden realizar estudios enzimáticos y/o análisis genéticos moleculares para confirmar el diagnóstico y determinar el subtipo de AMM.

El objetivo del tratamiento es garantizar un desarrollo normal y prevenir episodios de descompensaciones metabólicas, mediante un enfoque multidisciplinario que incluya tratamiento dietético y farmacológico adaptado a la edad. El tratamiento estándar para la AMM aislada incluye L-carnitina, antibióticos para reducir los metabolitos producidos por la flora intestinal, vitamina B₁₂ para aquellos sensibles a ella y una dieta baja en proteínas. Se considera el trasplante de órganos (hepático y/o renal) en pacientes con descompensaciones metabólicas frecuentes y difíciles de estabilizar con el tratamiento estándar. Además, existen terapias experimentales, como el trasplante de células hepáticas y células progenitoras del hígado, para restablecer la actividad enzimática. En la AMM con homocistinuria no se aconseja restricción dietética y se debe administrar hidroxocobalamina a dosis elevadas en administración parenteral y betaína. La supervivencia varía según la edad de inicio y el subtipo de la enfermedad. La AMM aislada muestra una supervivencia más favorable, especialmente con tratamiento de vitamina B₁₂, pero persisten complicaciones graves como insuficiencia renal. El diagnóstico y tratamiento desde el cribado neonatal reduce la mortalidad temprana y los síntomas graves al diagnóstico, aunque persiste el riesgo de posibles complicaciones a largo plazo, como discapacidad intelectual y riesgo aumentado de cáncer hepático y renal. En la AMM combinada, el tratamiento precoz corrige las anomalías hematológicas y puede prevenir el SHU y la hidrocefalia, pero tiene poca influencia en la enfermedad ocular y un impacto poco claro en el resultado neurocognitivo.

La **acidemia propiónica (PA)** es un trastorno congénito del metabolismo de los ácidos orgánicos, de herencia autosómica recesiva, causado por la deficiencia de la enzima propionil-CoA carboxilasa. Produce la acumulación de ácido propiónico y sus metabolitos, dando lugar a patología multiorgánica, que incluye retraso del crecimiento, miocardiopatía y disfunción renal. La incidencia varía según la región geográfica. A nivel mundial, se estima una incidencia al nacer menor de 1 caso por cada 100.000 RN. En Oriente Próximo y norte de África supera los 4 casos por cada 100.000 RN y en Europa es próxima a 0,33 casos por cada 100.000. En España, solo tres CC. AA. (Andalucía, Cataluña y Murcia) declararon casos de PA en 2019, con una tasa de detección de 1 caso por cada 37.295 RN. En 2023, 13 de las 19 Comunidades y Ciudades Autónomas realizan el cribado de AMM en España.

La PA se presenta en tres formas: neonatal grave, inicio tardío intermitente y forma crónica progresiva. La forma neonatal grave se manifiesta en los primeros días de vida con síntomas neurológicos y metabólicos graves como vómitos, somnolencia y convulsiones, pudiendo llevar al coma y la muerte sin tratamiento. La forma aguda intermitente se caracteriza por episodios recurrentes de descompensaciones metabólicas y la forma crónica progresiva puede manifestarse en la infancia, adolescencia o edad adulta, con síntomas más heterogéneos, que incluyen retraso del desarrollo y cardiomiopatía, entre otros. Los episodios de descompensación metabólica, que ocurren principalmente en los primeros años de vida, pueden ser mortales y son desencadenados por situaciones de estrés catabólico. A largo plazo, el retraso en el desarrollo y la miocardiopatía son las manifestaciones más comunes, junto con hepatomegalia y retraso cognitivo.

El diagnóstico se basa en la presencia de signos y síntomas clínicos, que pueden ser inespecíficos y variables en su presentación. En la forma neonatal, suelen aparecer en los primeros días de vida, incluyendo vómitos, somnolencia, irritabilidad y alteraciones neurológicas. Los hallazgos metabólicos pueden incluir acidosis metabólica, cetosis y hiperamonemia. Más allá del periodo neonatal, los síntomas pueden afectar a varios órganos y sistemas, como el sistema nervioso y el corazón. El diagnóstico se basa en pruebas de laboratorio que revelan la acumulación de ácido propiónico y metabolitos relacionados, como 3-hidroxipropionato y 2-metilcitrate. Además, se pueden observar elevaciones en propionilcarnitina y ciertos aminoácidos. Para confirmar el diagnóstico, se realizan pruebas de actividad enzimática y análisis genéticos. El diagnóstico diferencial incluye otras acidemias orgánicas y condiciones que causan acidosis metabólica. Las pruebas genómicas permiten confirmar el diagnóstico. El diagnóstico prenatal también es posible mediante pruebas bioquímicas y moleculares en muestras de líquido amniótico o células de vellosidades coriónicas.

El tratamiento tiene como objetivo promover un crecimiento y desarrollo normales mientras se minimizan las complicaciones. Se aborda precozmente las descompensaciones metabólicas con restricción dietética de proteínas precursoras del ácido propiónico, suplementación de carnitina y tratamiento farmacológico o extracorpóreo en casos de hiperamonemia aguda. A largo plazo incluye restricción dietética, suplementación con carnitina y vigilancia para prevenir complicaciones. El trasplante hepático es una opción para pacientes con episodios recurrentes de hiperamonemia o acidosis no controlada con tratamiento médico, con altas tasas de supervivencia y mejoría en la calidad de vida. Terapias experimentales como la terapia génica y el trasplante de hepatocitos están en fase de investigación. En los últimos años, la supervivencia a largo plazo de pacientes con PA ha mejorado, con tasas de supervivencia mayores al 60% en la forma grave y mayores al 90% en la forma tardía. Sin embargo, más del 50% de los pacientes experimentan retraso cognitivo y cerca del 70% presentan retraso en el desarrollo neurológico, incluyendo discapacidad intelectual y retraso en el lenguaje y habilidades motoras. Las complicaciones más comunes a largo plazo incluyen retraso en el desarrollo, miocardiopatía, afectación neurológica, trastornos del movimiento, epilepsia, trastorno del espectro autista, cardiomiopatía dilatada, insuficiencia renal crónica, pancreatitis, osteopenia, osteoporosis, neuropatía óptica, atrofia del nervio óptico y pérdida auditiva neurosensorial bilateral. Estas complicaciones pueden persistir incluso en

pacientes aparentemente estables, lo que destaca la necesidad de un seguimiento continuo y un manejo multidisciplinario a lo largo de la vida del paciente.

Objetivos

Actualización de la evaluación previa sobre efectividad clínica del cribado neonatal de las acidemias metilmalónicas (AMM) y acidemia propiónica (PA) utilizando como prueba de cribado la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) comparado con la estrategia de no cribado o diagnóstico clínico habitual.

Métodos

Se plantearon tres preguntas de investigación para evaluar la efectividad clínica del cribado neonatal de la AMM y la PA mediante MS/MS, así como para determinar si estos programas cumplen con los requisitos esenciales del Sistema Nacional de Salud (SNS) para ser incluidos en el Programa de cribado neonatal (PNC). Las preguntas se presentaron con formato PICOD (población, intervención, comparador, medidas de resultado y diseño de estudio), y se definieron los criterios de inclusión y exclusión de los estudios. Para dar respuesta a las preguntas se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en diversas bases de datos biomédicas.

Se utilizó como punto de partida el informe de evaluación realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t, de ACIS en 2014. Se actualizaron las estrategias de búsqueda bibliográfica desde mayo de 2013 hasta la actualidad (febrero 2024). Se realizaron dos estrategias de búsqueda: una centrada en la epidemiología de la enfermedad y otra centrada en los programas de cribado. Se utilizaron diferentes descriptores y términos libres, y se completó con una búsqueda manual en metabuscadores y sitios web relevantes. La selección de estudios se realizó por pares de manera independiente, conforme a criterios de inclusión y exclusión predefinidos, utilizando la herramienta Covidence. Se emplearon escalas y herramientas específicas para evaluar la validez y riesgo de sesgo de los estudios, como AGREE II, AMSTAR-2, QUADAS-2, entre otras. Para valorar la calidad global de la evidencia se utilizó la metodología GRADE.

Resultados

Se realizó una búsqueda bibliográfica en octubre de 2023, limitada al informe previo, recuperando 206 referencias de revisiones sistemáticas e informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS). Se leyeron a texto completo 3 revisiones sistemáticas, que finalmente fueron excluidas por no aportar información útil. Se actualizó la estrategia de búsqueda del informe previo, obteniendo 998 estudios primarios: 35 cumplieron los criterios de selección y fueron incluidos. Mediante la revisión manual de bibliografía citada y búsquedas adicionales, se incorporaron 8 referencias más. Posteriormente, se realizaron actualizaciones periódicas de la estrategia de búsqueda (hasta febrero de 2024), añadiendo 18 estudios, 2 de ellos relevantes para los objetivos de la revisión. En total, se incluyeron 45 estudios con 55 publicaciones asociadas: 43 abordaban el rendimiento y beneficios del cribado, y 3 eran estudios económicos.

Acidemias metilmalónicas (AMM)

Se analizó la evidencia de 45 estudios observacionales, que incluyeron más de 73 millones de RN. Estos estudios fueron principalmente cohortes de base poblacional con recopilación de datos prospectivos y análisis retrospectivos. La mayoría de los estudios y programas de cribado incluyeron la AMM y PA en su panel de cribado. Globalmente, 23 estudios realizaron el cribado

en una etapa, abarcando el 79,3% del total de RN y 10 estudios aplicaron una prueba de segundo nivel, representando el 20,7%. Algunos estudios incluyeron una fase piloto seguida de una prueba de segundo nivel. Además, dos estudios evaluaron el beneficio del cribado en términos de tratamiento eficaz y diagnóstico temprano. La mayoría de los estudios de una etapa provinieron de países asiáticos y de Oriente Medio, mientras que los programas de segundo nivel se desarrollaron principalmente en Europa. Los programas europeos generalmente retrasaron la toma de muestra en comparación con los asiáticos y estadounidenses. El 44% de los programas de cribado en una etapa proporcionaron datos sobre la tasa de participación. Se observó una variabilidad considerable entre los estudios, independientemente del ámbito del programa. La cobertura de los programas varió entre el 35% y el 100%. La mayoría de los programas de dos etapas presentó una cobertura cercana al 100%, todos se realizaron en Europa y fueron de alcance nacional.

La calidad de los estudios se evaluó con la herramienta QUADAS-2 para estudios de eficacia diagnóstica. En programas de una etapa, el riesgo de sesgo fue generalmente bajo, especialmente en los dominios de selección de pacientes y prueba de referencia. Sin embargo, se penalizó a aquellos programas que no realizaron análisis genético como parte de la confirmación diagnóstica. La aplicabilidad fue alta en general, pero se redujo la calidad en los dominios de prueba índice y referencia debido a la falta de información sobre el proceso de cribado y clasificación de muestras. En programas de dos etapas, el riesgo de sesgo en el dominio de selección de pacientes fue bajo en todos los programas. Sin embargo, el riesgo de sesgo fue incierto en el dominio de prueba índice en estudios que carecían de información sobre umbrales de corte o emplearon diferentes puntos de corte. El dominio de flujo y cronograma presentó el mayor riesgo de sesgo debido a la falta de información sobre pérdidas durante la rellamada o el proceso de confirmación.

Los estudios de cribado en una etapa ofrecieron información menos exhaustiva que los programas de cribado en dos etapas. De los programas en una etapa, el 36% solo proporcionó datos sobre una variable, la tasa de detección. Todos los estudios registraron la tasa de detección al nacimiento y otras variables relacionadas con el rendimiento diagnóstico de la prueba. En cuanto a la mortalidad, se consideró la información de 18 estudios. La evaluación de los potenciales daños del cribado se basó en datos de 12 estudios, y solo tres proporcionaron información sobre el sobrediagnóstico. La información sobre los beneficios del cribado fue variada e incluyó aspectos como la aceptabilidad, el estado clínico en el momento del diagnóstico, el pronóstico, la eficacia del tratamiento y la calidad de vida.

Se detectaron 735 casos de AMM en programas de cribado, con un 40% de origen asiático y un 30% americano. España representó el 3% de los casos totales. Hubo 9050 sospechas no confirmadas. La tasa mundial de detección fue de 1 caso por cada 81.734 nacimientos, con mayores tasas en Oriente Medio. En Europa, hubo diferencias entre países, con una tasa global de 1,2 casos por cada 100.000 nacimientos. Se observaron tasas de detección variables según el fenotipo y la región geográfica. Globalmente, el 64% de los casos detectados fueron formas de AMM aislada (mayoritariamente tipo mut) y el 36% de AMM combinada con homocistinuria (principalmente cblC), siendo las tasas de detección de 5 y 3 casos por cada 10.000 neonatos respectivamente. En España, la tasa de detección varió de 1:37.295 nacimientos en 2019 a 1:54.753 en 2021, con diferencias de fenotipo entre regiones.

La información sobre la sensibilidad de la prueba proviene de 17 estudios. En los programas de una etapa, la sensibilidad para la AMM fue principalmente del 100%, aunque en un estudio se redujo al 66% debido a un falso negativo (FN). En los programas de dos etapas, la sensibilidad fue cercana al 100%, excepto en dos programas alemanes, donde fue del 80-90% debido a FN. Respecto a la especificidad, la mayoría de los programas mostraron valores cercanos al 99,9%, con algunas excepciones relacionadas con falsos positivos (FP) y poblaciones más pequeñas. Algunos programas modificaron su protocolo de cribado para mejorar la sensibilidad, lo que a menudo tuvo un ligero

impacto en la especificidad. Se observaron variaciones en los protocolos de toma de muestra y análisis entre los programas, así como diferencias en los algoritmos de cribado. La implementación de una prueba de segundo nivel redujo la tasa de rellamadas y la positividad en comparación con la estrategia de cribado de una etapa. Sin embargo, algunos programas experimentaron un aumento leve en el número de muestras que necesitaban ser analizadas nuevamente con la implementación de la prueba de segundo nivel.

Trece estudios proporcionaron información sobre FP. Se consideraron aquellos RN para los que se mantuvo el resultado positivo en las repeticiones de la prueba de cribado, o la persistencia del resultado positivo tras la prueba de segundo nivel en estrategias de dos pasos. La implantación de la prueba de segundo nivel mejoró el rendimiento de la prueba, reduciendo significativamente el porcentaje de FP y mejorando el valor predictivo positivo (VPP), pasando del 4,7 al 6,8%. Los resultados fueron coherentes entre sí y consistentes con la revisión previa, demostrando una tasa de falsos positivos del 0,007% en programas de cribado de una etapa. La información sobre los FN y el valor predictivo negativo (VPN) en programas de cribado en una etapa, provino de 7 estudios, cubriendo más de 1.773.000 RN, con solo 1 FN registrado en un programa antes de la implementación de la prueba de segundo nivel. En programas de cribado en dos etapas, 11 de 12 programas identificaron 2 FN, uno asociado a un caso de AMM mut y otro no especificado. El VPN fue cercano al 100% en todos los estudios, tanto en estrategias de una etapa como de dos.

Tres programas proporcionaron información para evaluar indirectamente el posible sobrediagnóstico. Los datos sugieren que el cribado poblacional con MS/MS no aumenta el número de casos diagnosticados de AMM.

Diecisiete estudios de calidad moderada contribuyeron con información sobre mortalidad. Con una población cribada de más de 10 millones de RN, se reportaron 16 muertes en total, con una tasa de mortalidad para la AMM de 2 muertes por cada 1.000.000 de RN cribados y una tasa de letalidad del 10,5%. La mayoría de las muertes ocurrieron después del primer mes de vida. No hubo diferencias significativas entre los estudios con una o dos etapas de cribado. Se registraron algunas muertes tras la rellamada y antes de la confirmación diagnóstica. Sin embargo, debido a la falta de estudios comparativos, no se pueden establecer conclusiones sobre el efecto del cribado en la mortalidad.

En 12 programas de cribado, el 40,7% de los casos de AMM detectados mostraron síntomas antes del cribado o antes de conocer los resultados. De estos casos, el 9% falleció en el primer o segundo mes de vida, el 29,5% presentó secuelas irreversibles, el 4% mostró una evolución favorable y el 41% sobrevivió, pero su estado clínico es desconocido. En 14 programas de calidad moderada se evaluó el estado de salud de los RN al momento del diagnóstico. Se realizó un metanálisis comparando el número de RN asintomáticos versus sintomáticos al diagnóstico. Aunque no se alcanzó significación estadística, se observó una ligera tendencia favorable al diagnóstico asintomático mediante cribado, lo que podría reducir en un 18% el número de RN con AMM que presentan síntomas al diagnóstico. No se encontraron diferencias significativas entre los estudios de cribado en una etapa o dos etapas. Es importante destacar que hubo heterogeneidad moderada entre los estudios y las diferencias entre los subgrupos fueron considerablemente heterogéneas, especialmente en aquellos donde la estrategia de cribado era desconocida. Se analizaron 12 estudios para determinar la edad de los RN al momento del diagnóstico por cribado. La media de la edad fue de aproximadamente 13 días, sin diferencias significativas entre las dos estrategias de cribado. Se observaron variaciones en la edad de debut de los síntomas según el tipo de AMM.

Algunos estudios de cribado, tanto de una etapa como de dos, han identificado deficiencias maternas de vitamina B₁₂, especialmente en madres veganas o con restricciones dietéticas, lo que resultó en deficiencias secundarias en los RN. No todas las deficiencias maternas estaban relacionadas

con la vitamina B₁₂. Pocos estudios proporcionaron información sobre la evolución de los pacientes diagnosticados con AMM. Los datos sugieren que, aunque no hay diferencias significativas en el riesgo de secuelas entre el cribado en una etapa y en dos etapas individualmente, hay una diferencia significativa entre ambos enfoques según el análisis global. De los pacientes analizados, 22 presentaron secuelas y 37 no. Aunque la eficacia del tratamiento precoz antes de la aparición de síntomas no se puede establecer definitivamente, algunos estudios mostraron resultados favorables, mientras que otros indicaron que el tratamiento no siempre previene las secuelas.

Se comparó la eficacia del tratamiento administrado en la fase pre-sintomática versus la fase sintomática en pacientes diagnosticados con AMM. La mayoría de los pacientes habían recibido tratamiento en el momento del diagnóstico, en muchos casos antes de la confirmación diagnóstica. De los 39 pacientes analizados, 24 desarrollaron secuelas, con una OR global de 0,43, lo que sugiere que el 43% de los RN que reciben tratamiento en fase asintomática no desarrollan secuelas. Los estudios individuales mostraron resultados variados en cuanto al desarrollo de secuelas, con algunos pacientes presentando secuelas a pesar del tratamiento precoz, mientras que otros no.

Acidemia propiónica (PA)

Se localizaron 30 estudios observacionales que incluyeron más de 65 millones de RN. Estos estudios y programas de cribado se basaron en cohortes poblacionales, con recopilación de datos prospectivos y análisis retrospectivos. Diecinueve estudios realizaron el cribado en una etapa, la mayoría provenientes de países asiáticos, especialmente de China y de Oriente Medio. Once estudios aplicaron una prueba de segundo nivel, mayoritariamente europeos y de ámbito nacional. La toma de muestra varió según la región, desde las 24 horas hasta los 7 días de vida, con algunas excepciones como España y Arabia Saudí, donde se adelantó a las primeras 24 horas, y Japón, donde se retrasó a los 4-5 días de vida. En cuanto a los programas de segundo nivel, fuera del entorno europeo, la toma de muestra se realizó a partir de las primeras 24 horas, mientras que la mayoría de los programas europeos la pospusieron a las primeras 48-36 horas, excepto Portugal, donde se obtuvo entre las 72 horas y los 6 días de vida.

Menos del 50% de los programas que realizaron el cribado en una etapa informaron sobre la tasa de participación. Los rangos variaron desde el 35% hasta el 100% de cobertura. Entre los programas que realizaron el cribado en dos etapas, cinco informaron una cobertura cercana al 100%, todos a nivel nacional y en el contexto europeo. En dos programas, la cobertura osciló entre el 62% y el 71%.

Se detectaron 330 casos de AP en todo el mundo, con un porcentaje significativo en América, Asia, Oriente Medio y Europa. Además, se registraron 9.050 sospechas que no pudieron ser confirmadas. A nivel mundial, la tasa de detección fue de 1 caso por cada 156.907 nacimientos. En Europa, la tasa de detección varió entre países, desde 1 caso por cada 80.293 nacimientos en general. En España, la tasa de detección varió entre programas regionales. En 2019, la tasa de detección en España fue de 1 caso por cada 37.295 nacimientos, reduciéndose a 1 caso por cada 106.405 nacimientos en 2021, según datos del Sistema de Información de Cribado Neonatal. En programas de una etapa, la sensibilidad fue del 100%, ya que no se registraron FN en ninguno de los tres estudios analizados. En programas de dos etapas, la sensibilidad fue cercana al 100% en la mayoría de los casos, salvo en dos estudios, que mostraron valores del 75% y 86% debido a la detección de un FN en cada uno. La especificidad de la prueba fue cercana al 99,9% en los ocho estudios analizados. La implementación de una prueba de segundo nivel redujo la tasa de positividad y de rellamadas en comparación con la estrategia de cribado en una etapa. Ocho programas proporcionaron información sobre FP, la implementación de la prueba de segundo nivel redujo el porcentaje de ellos. En programas de una etapa que incluyeron 1.566.873 RN no se registraron FN (datos procedentes de 5 estudios).

En programas de dos etapas, se identificaron dos FN en programas europeos (datos procedentes de 9 estudios). La introducción de la prueba de segundo nivel permitió reducir el umbral de corte, evitando así FN previamente identificados.

El 42% de los estudios (14/33) abordaron la variable mortalidad. Cinco de estos estudios detectaron casos de PA en programas de una etapa y los otros siete, en programas de dos etapas. Todos los estudios presentaron una calidad moderada en la identificación de sesgos. Se diagnosticaron 36 RN con PA y se registraron 8 muertes, distribuidas equitativamente entre los grupos de cribado en una etapa y en dos etapas. Esto situó la tasa de mortalidad en 0,09% por cada 100.000 RN cribados, con una tasa de letalidad del 4,5%. Una vez diagnosticada la enfermedad, el riesgo de morir se redujo en un 78%. Un porcentaje significativo de RN fallece antes de los 15 días de vida, mientras que algunos fallecen meses o años después. No se pudo realizar ningún análisis basado en el fenotipo debido a la falta de información.

El 71,42% de los casos de PA detectados mediante el cribado presentaron síntomas antes de la realización de la prueba o antes de que los resultados estuvieran disponibles. Además, se registraron casos de mortalidad tanto antes de los 15 días de vida como después de los tres años de vida. La edad en la que los pacientes debutaron varió entre los 2 y los 8 días de vida. En cuanto al estado de salud al diagnóstico, se observó una tendencia a favor del diagnóstico asintomático mediante el cribado. La edad del diagnóstico osciló entre los 4 y 22 días de vida. Algunos estudios indicaron que los pacientes sintomáticos debutaron entre los 2-8 días de vida, mientras que otros mostraron casos diagnosticados antes del resultado del cribado. Algunos pacientes presentaron secuelas irreversibles a largo plazo, mientras que otros mantuvieron una situación relativamente estable con tratamiento precoz. Sin embargo, no hay conclusiones claras sobre si el tratamiento precoz evita secuelas en los pacientes.

Evaluación económica

Se realizó una evaluación económica para analizar la viabilidad del cribado neonatal de AMM y PA en España. La evaluación comparó el cribado con la detección clínica y determinó que el cribado sería más efectivo, pero también más costoso. El análisis reveló que la implementación del cribado sería coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVAC. El análisis de sensibilidad mostró que hay una alta probabilidad de que el cribado sea coste-efectivo. Además, se estimó el impacto presupuestario durante los primeros 10 años, mostrando un aumento gradual en los costes. Se recuperaron estudios de coste-utilidad de China y Tailandia, así como un estudio de coste-beneficio de Líbano, pero estos no fueron directamente aplicables al contexto español.

Conclusiones

La nueva evidencia analizada solventó las incertidumbres detectadas en el informe previo sobre cinco criterios de cribado, mostrando un grado de cumplimiento total, y no fue concluyente en cuatro criterios, persistiendo las incertidumbres previas.

Resumo

Introducción

Os programas de cribado neonatal buscan detectar e tratar tempranamente trastornos conxénitos tratables para reducir a morbimortalidade e discapacidades asociadas. Deben asegurar acceso equitativo e ofrecer información completa aos pais. A espectrometría de masas en tándem revolucionou o cribado ao detectar múltiples enfermidades metabólicas cun só procedemento. Con todo, o cribado non debe iniciarse se non hai claros beneficios para o neonato e garantías de diagnóstico e tratamento adecuados.

As **acidemias metilmalónicas (AMM)** é un trastorno do metabolismo dos ácidos orgánicos, de herdanza autosómica recesiva, que afecta o catabolismo do propionato. É causada por un defecto na encima metilmaloni l-CoA mutasa (MUT) e caracterízase pola acumulación de metabolitos procedentes do catabolismo de aminoácidos de cadea ramificada. Distínguense dúas formas principais: a AMM illada e a AMM combinada con homocistinuria. A nivel mundial, estímase unha prevalencia global de 1,14 casos por cada 100.000 nacementos, cunha tendencia ascendente na última década. A maior prevalencia obsérvase en Asia, seguida de Europa. En España, a detección da AMM varía entre comunidades autónomas, o que xera certas desigualdades. En 2023 son 13 das 19 comunidades e cidades autónomas as que realizan o cribado de AMM.

As manifestacións clínicas varían desde o período neonatal ata a idade adulta. Os pacientes poden presentar síntomas, agudos como descompensacións metabólicas, ou crónicos como hipotonía. As complicacións inclúen discapacidade intelectual, problemas renais, neurolóxicos e do desenvolvemento. Na AMM con homocistinuria predomina o atraso psicomotor con deterioración neurolóxica, hidrocefalia, afectación ocular, anomalías hematolóxicas e síndrome hemolítico urémico (SHU). O diagnóstico da AMM baséase nos signos clínicos e en probas bioquímicas e de laboratorio. Próbalas bioquímicas, como a análise de ácidos orgánicos en ouriños, plasma ou líquido cefalorraquídeo, xunto coa medición de acilcarnitinas en sangue seco ou plasma, axudan a confirmar o diagnóstico. Pódense realizar estudos encimáticos e/o análises xenéticas moleculares para confirmar o diagnóstico e determinar o subtipo de AMM.

O obxectivo do tratamento é garantir un desenvolvemento normal e previr episodios de descompensacións metabólicas, mediante un enfoque multidisciplinario que inclúa tratamento dietético e farmacolóxico adaptado á idade. O tratamento estándar para a AMM illada inclúe L-carnitina, antibióticos para reducir os metabolitos producidos pola flora intestinal, vitamina B12 para aqueles sensibles a ela e unha dieta baixa en proteínas. Considérase o transplante de órganos (hepático e/o renal) en pacientes con descompensacións metabólicas frecuentes e difíciles de estabilizar co tratamento estándar. Ademais, existen terapias experimentais, como o transplante de células hepáticas e células proxenitoras do fígado, para restablecer a actividade encimática. Na AMM con homocistinuria non se aconsella restrición dietética e débese administrar hidroxibalamina a doses elevadas en administración parenteral e betaína. A supervivencia varía segundo a idade de inicio e o subtipo da enfermidade. A AMM illada mostra unha supervivencia máis favorable, especialmente con tratamento de vitamina B12, pero persisten complicacións graves como insuficiencia renal. O diagnóstico e tratamento desde o cribado neonatal reduce a mortalidade temperá e os síntomas graves ao diagnóstico, aínda que persiste o risco de posibles complicacións a longo prazo, como discapacidade intelectual e risco aumentado de cancro hepático e renal. Na AMM combinada, o tratamento precoz corrixe as anomalías hematolóxicas e pode previr o SHU e a hidrocefalia, pero ten pouca influencia na enfermidade ocular e un impacto pouco claro no resultado neurocognitivo.

A acidemia propiónica (PA) é un trastorno conxénito do metabolismo dos ácidos orgánicos, de herdanza autosómica recesiva, causado pola deficiencia da encima propionil-CoA carboxilasa. Produce a acumulación de ácido propiónico e os seus metabolitos, dando lugar a patoloxía multiorgánica, que inclúe atraso do crecemento, miocardiopatía e disfunción renal. A incidencia varía segundo a rexión xeográfica. A nivel mundial, estímase unha incidencia ao nacer menor de 1 caso por cada 100.000 RN. En Oriente Próximo e norte de África supera os 4 casos por cada 100.000 RN e en Europa é próxima a 0,33 casos por cada 100.000. En España, só tres CC.AA. (Andalucía, Cataluña e Murcia) declararon casos de PA en 2019, cunha taxa de detección de 1 caso por cada 37.295 RN. En 2023, 13 das 19 comunidades e cidades autónomas realizan o cribado de AMM en España.

A PA preséntase en tres formas: neonatal grave, inicio tardío intermitente e forma crónica progresiva. A forma neonatal grave maniféstase nos primeiros días de vida con síntomas neurolóxicos e metabólicos graves, como vómitos, somnolencia e convulsións, podendo levar ao coma e á morte sen tratamento. A forma aguda intermitente caracterízase por episodios recorrentes de descompensacións metabólicas, e a forma crónica progresiva pode manifestarse na infancia, adolescencia ou idade adulta, con síntomas máis heteroxéneos que inclúen atraso do desenvolvemento e cardiomiopatía, entre outros. Os episodios de descompensación metabólica, que ocorren principalmente nos primeiros anos de vida, poden ser mortais e son desencadeados por situacións de estrés catabólico. A longo prazo, o atraso no desenvolvemento e a miocardiopatía son as manifestacións máis comúns, xunto con hepatomegalia e atraso cognitivo.

O diagnóstico baséase na presenza de signos e síntomas clínicos, que poden ser inespecíficos e variables na súa presentación. Na forma neonatal, adoitan aparecer nos primeiros días de vida, incluíndo vómitos, somnolencia, irritabilidade e alteracións neurolóxicas. Os achados metabólicos poden incluír acidose metabólica, cetose e hiperamonemia. Máis aló do período neonatal, os síntomas poden afectar varios órganos e sistemas, como o sistema nervioso e o corazón. O diagnóstico baséase en probas de laboratorio que revelan a acumulación de ácido propiónico e metabolitos relacionados, como 3-hidroxiopropionato e 2-metilcitrato. Ademais, pódense observar elevacións en propionilcarnitina e certos aminoácidos. Para confirmar o diagnóstico, realízanse probas de actividade encimática e análises xenéticas. O diagnóstico diferencial inclúe outras acidemias orgánicas e condicións que causan acidose metabólica. As probas xenómicas permiten confirmar o diagnóstico. O diagnóstico prenatal tamén é posible mediante probas bioquímicas e moleculares en mostras de líquido amniótico ou células de vellosidades coriónicas.

O tratamento ten como obxectivo promover un crecemento e desenvolvemento normais mentres se minimizan as complicacións. Abórdanse precozmente as descompensacións metabólicas con restrición dietética de proteínas precursoras do ácido propiónico, suplementación de carnitina e tratamento farmacolóxico ou extracorpóreo en casos de hiperamonemia aguda. A longo prazo inclúe restrición dietética, suplementación con carnitina e vixilancia para previr complicacións. O transplante hepático é unha opción para pacientes con episodios recorrentes de hiperamonemia ou acidose non controlada con tratamento médico, con altas taxas de supervivencia e melloría na calidade de vida. Terapias experimentais, como a terapia xénica e o transplante de hepatocitos, están en fase de investigación. Nos últimos anos, a supervivencia a longo prazo de pacientes con PA mellorou, con taxas de supervivencia maiores ao 60% na forma grave e maiores ao 90% na forma tardía. Con todo, máis do 50% dos pacientes experimentan atraso cognitivo e preto do 70% presentan atraso no desenvolvemento neurolóxico, incluíndo discapacidade intelectual e atraso na linguaxe e habilidades motoras. As complicacións máis comúns a longo prazo inclúen atraso no desenvolvemento, miocardiopatía, afectación neurolóxica, trastornos do movemento, epilepsia, trastorno do espectro autista, cardiomiopatía dilatada, insuficiencia renal crónica, pancreatite, osteopenia, osteoporose, neuropatía óptica, atrofia do nervio óptico e perda auditiva neurosensorial bilateral. Estas complicacións poden persistir mesmo en pacientes aparentemente estables, o que

destaca a necesidade dun seguimento continuo e un manexo multidisciplinario ao longo da vida do paciente.

Obxectivos

Actualización da avaliación previa sobre efectividade clínica do cribado neonatal das acidemias metilmalónicas (AMM) e acidemia propiónica (PA) utilizando como proba de cribado a espectrometría de masas en tándem (MS/MS) comparado coa estratexia de non cribado ou diagnóstico clínico habitual.

Métodos

Expuxéronse tres preguntas de investigación para avaliar a efectividade clínica do cribado neonatal da AMM e a PA mediante MS/MS, así como para determinar se estes programas cumpren cos requisitos esenciais do Sistema Nacional de Saúde (SNS) para ser incluídos no Programa de cribado neonatal (PNC). As preguntas presentáronse con formato PICOD (poboación, intervención, comparador, medidas de resultado e deseño de estudo), e definíronse os criterios de inclusión e exclusión dos estudos. Para dar resposta ás preguntas levouse a cabo unha revisión sistemática da literatura en diversas bases de datos biomédicas.

Utilizouse como punto de partida o informe de avaliación realizado pola Unidade de Asesoramento Científico-técnico, Avalia-t, de ACIS en 2014. Actualizáronse as estratexias de procura bibliográfica desde maio de 2013 ata a actualidade (febreiro de 2024). Realizáronse dúas estratexias de procura: unha centrada na epidemioloxía da enfermidade e outra centrada nos programas de cribado. Utilizáronse diferentes descritores e termos libres, e completouse cunha procura manual en metabuscadores e sitios web relevantes. A selección de estudos realizouse por pares de maneira independente, conforme criterios de inclusión e exclusión predefinidos, utilizando a ferramenta Covidence. Empregáronse escalas e ferramentas específicas para avaliar a validez e risco de rumbo dos estudos, como AGREE II, AMSTAR-2, QUADAS-2, entre outras. Para valorar a calidade global da evidencia utilizouse a metodoloxía GRADE.

Resultados

Realizouse unha procura bibliográfica en outubro de 2023, limitada ao informe previo, recuperando 206 referencias de revisións sistemáticas e informes de avaliación de tecnoloxías sanitarias (ETS). Léronse a texto completo 3 revisións sistemáticas, que finalmente foron excluídas por non achegaren información útil. Actualizouse a estratexia de procura do informe previo, e obtivéronse 998 estudos primarios: 35 cumpriron os criterios de selección e foron incluídos. Mediante a revisión manual de bibliografía citada e procuras adicionais, incorporáronse 8 referencias máis. Posteriormente, realizáronse actualizacións periódicas da estratexia de procura (ata febreiro de 2024), engadindo 18 estudos, 2 deles relevantes para os obxectivos da revisión. En total, incluíronse 45 estudos con 55 publicacións asociadas: 43 abordaban o rendemento e beneficios do cribado, e 3 eran estudos económicos.

Acidemias metilmalónicas (AMM)

Analizouse a evidencia de 45 estudos observacionais que incluíron máis de 73 millóns de RN. Estes estudos foron principalmente cohortes de base poboacional con recompilación de datos prospectivos e análises retrospectivas. A maioría dos estudos e programas de cribado incluíron a AMM e AP no seu panel de cribado. Globalmente, 23 estudos realizaron o cribado nunha etapa, abarcando o

79,3% do total de RN e 10 estudos aplicaron unha proba de segundo nivel, representando o 20,7%. Algúns estudos incluíron unha fase piloto seguida dunha proba de segundo nivel. Ademais, dous estudos avaliaron o beneficio do cribado en termos de tratamento eficaz e diagnóstico temperán. A maioría dos estudos dunha etapa proviñeron de países asiáticos e de Oriente Medio, mentres que os programas de segundo nivel desenvolvéronse principalmente en Europa. Os programas europeos xeralmente atrasaron a toma de mostra en comparación cos asiáticos e estadounidenses. O 44% dos programas de cribado nunha etapa proporcionaron datos sobre a taxa de participación. Observouse unha variabilidade considerable entre os estudos, independentemente do ámbito do programa. A cobertura dos programas variou entre o 35% e o 100%. A maioría dos programas de dúas etapas presentou unha cobertura próxima ao 100%, todos foron realizados en Europa e foron de alcance nacional.

A calidade dos estudos avalíase coa ferramenta QUADAS-2 para estudos de eficacia diagnóstica. En programas dunha etapa, o risco de rumbo foi xeralmente baixo, especialmente nos dominios de selección de pacientes e proba de referencia. Con todo, penalizáronse a aqueles programas que non realizaron análise xenética como parte da confirmación diagnóstica. A aplicabilidade foi alta en xeral, pero reduciuse a calidade nos dominios de proba índice e referencia debido á falta de información sobre o proceso de cribado e clasificación de mostras. En programas de dúas etapas, o risco de rumbo no dominio de selección de pacientes foi baixo en todos os programas. Con todo, o risco de rumbo foi incerto no dominio de proba índice en estudos que carecían de información sobre limiares de corte ou empregaron diferentes puntos de corte. O dominio de fluxo e cronograma presentou o maior risco de rumbo debido á falta de información sobre perdas durante a rechamada ou o proceso de confirmación.

Os estudos de cribado nunha etapa ofreceron información menos exhaustiva que os programas de cribado en dúas etapas. Dos programas nunha etapa, o 36% só proporcionou datos sobre unha variable, a taxa de detección. Todos os estudos rexistraron a taxa de detección ao nacemento e outras variables relacionadas co rendemento diagnóstico da proba. En canto á mortalidade, considerouse a información de 18 estudos. A avaliación dos potenciais danos do cribado baseouse en datos de 12 estudos, e só tres proporcionaron información sobre o sobrediagnóstico. A información sobre os beneficios do cribado foi variada e incluíu aspectos como a aceptabilidade, o estado clínico no momento do diagnóstico, o prognóstico, a eficacia do tratamento e a calidade de vida.

Detectáronse 735 casos de AMM en programas de cribado, cun 40% de orixe asiática e un 30% americana. España representou o 3% dos casos totais. Houbo 9050 sospeitas non confirmadas. A taxa mundial de detección foi de 1 caso por cada 81.734 nacementos, con maiores taxas en Oriente Medio. En Europa, houbo diferenzas entre países, cunha taxa global de 1,2 casos por cada 100.000 nacementos. Observáronse taxas de detección variables segundo o fenotipo e a rexión xeográfica. Globalmente, o 64% dos casos detectados foron formas de AMM illada (maioritariamente tipo mut) e o 36% de AMM combinada con homocistinuria (principalmente cblC), sendo as taxas de detección de 5 e 3 casos por cada 10.000 neonatos respectivamente. En España, a taxa de detección variou de 1:37.295 nacementos en 2019 a 1:54.753 en 2021, con diferenzas de fenotipo entre rexións.

A información sobre a sensibilidade da proba provén de 17 estudos. Nos programas dunha etapa, a sensibilidade para a AMM foi principalmente do 100%, aínda que nun estudo se reduciu ao 66% debido a un falso negativo (FN). Nos programas de dúas etapas, a sensibilidade foi próxima ao 100%, excepto en dous programas alemáns. onde foi do 80-90% debido a FN. Respecto á especificidade, a maioría dos programas mostraron valores próximos ao 99,9%, con algunhas excepcións relacionadas con falsos positivos (FP) e poboacións máis pequenas. Algúns programas modificaron o seu protocolo de cribado para mellorar a sensibilidade, o que a miúdo tivo un lixeiro impacto na especificidade. Observáronse variacións nos protocolos de toma de mostra e análise entre os programas, así como diferenzas nos algoritmos de cribado. A implementación dunha proba

de segundo nivel reduciu a taxa de rechamada e a positividade en comparación coa estratexia de cribado dunha etapa. Con todo, algúns programas experimentaron un aumento leve no número de mostras que necesitaban ser analizadas novamente coa implementación da proba de segundo nivel.

Trece estudos proporcionaron información sobre FP. Consideráronse aqueles RN para os que se mantivo o resultado positivo nas repeticións da proba de cribado, ou a persistencia do resultado positivo tras a proba de segundo nivel en estratexias de dous pasos. A implantación da proba de segundo nivel mellorou o rendemento da proba, reducindo significativamente a porcentaxe de FP e mellorando o valor predictivo positivo (VPP), pasando do 4,7 ao 6,8%. Os resultados foron coherentes entre si e consistentes coa revisión previa, demostrando unha taxa de falsos positivos do 0,007% en programas de cribado dunha etapa. A información sobre os FN e o valor predictivo negativo (VPN) en programas de cribado nunha etapa, proveu de 7 estudos, cubrindo máis de 1.773.000 RN, con só 1 FN rexistrado nun programa antes da implementación da proba de segundo nivel. En programas de cribado en dúas etapas, 11 de 12 programas identificaron 2 FN, un asociado a un caso de AMM mut e outro non especificado. O VPN foi próximo ao 100% en todos os estudos, tanto en estratexias dunha etapa como de dúas.

Tres programas proporcionaron información para avaliar indirectamente o posible sobrediagnóstico. Os datos suxiren que o cribado poboacional con MS/MS non aumenta o número de casos diagnosticados de AMM.

Dezasete estudos de calidade moderada contribuíron con información sobre mortalidade. Cunha poboación cribada de máis de 10 millóns de RN, reportáronse 16 mortes en total, cunha taxa de mortalidade para a AMM de 2 mortes por cada 1.000.000 de RN cribados e unha taxa de letalidade do 10,5%. A maioría das mortes ocorreron despois do primeiro mes de vida. Non houbo diferenzas significativas entre os estudos cunha ou dúas etapas de cribado. Rexistráronse algunhas mortes tras a rechamada e antes da confirmación diagnóstica. Con todo, debido á falta de estudos comparativos, non se poden establecer conclusións sobre o efecto do cribado na mortalidade.

En 12 programas de cribado, o 40,7% dos casos de AMM detectados mostraron síntomas antes do cribado ou antes de coñecer os resultados. Destes casos, o 9% faleceu no primeiro ou segundo mes de vida, o 29,5% presentou secuelas irreversibles, o 4% mostrou unha evolución favorable e o 41% sobreviviu, pero o seu estado clínico é descoñecido. En 14 programas de calidade moderada avalíouse o estado de saúde dos RN ao momento do diagnóstico. Realizouse unha metanálise comparando o número de RN asintomáticos versus sintomáticos ao diagnóstico. Aínda que non se alcanzou significación estatística, observouse unha lixeira tendencia favorable ao diagnóstico asintomático mediante cribado, o que podería reducir nun 18% o número de RN con AMM que presentan síntomas ao diagnóstico. Non se atoparon diferenzas significativas entre os estudos de cribado nunha etapa ou dúas etapas. É importante destacar que houbo heteroxeneidade moderada entre os estudos, e as diferenzas entre os subgrupos foron considerablemente heteroxéneas, especialmente naqueles onde a estratexia de cribado era descoñecida. Analizáronse 12 estudos para determinar a idade dos RN no momento do diagnóstico por cribado. A media da idade foi de aproximadamente 13 días, sen diferenzas significativas entre as dúas estratexias de cribado. Observáronse variacións na idade de debut dos síntomas segundo o tipo de AMM.

Algúns estudos de cribado, tanto dunha etapa como de dúas, identificaron deficiencias maternas de vitamina B12, especialmente en nais veganas ou con restricións dietéticas, o que resultou en deficiencias secundarias nos RN. Non todas as deficiencias maternas estaban relacionadas coa vitamina B12. Poucos estudos proporcionaron información sobre a evolución dos pacientes diagnosticados con AMM. Os datos suxiren que, aínda que non hai diferenzas significativas no risco de secuelas entre o cribado nunha etapa e en dúas etapas individualmente, hai unha diferenza significativa entre ambos os enfoques segundo a análise global. Dos pacientes analizados, 22

presentaron secuelas e 37 non. Aínda que a eficacia do tratamento precoz antes da aparición de síntomas non se pode establecer definitivamente, algúns estudos mostraron resultados favorables, mentres que outros indicaron que o tratamento non sempre prevén as secuelas.

Comparouse a eficacia do tratamento administrado na fase pre-sintomática versus a fase sintomática en pacientes diagnosticados con AMM. A maioría dos pacientes recibiran tratamento no momento do diagnóstico, en moitos casos antes da confirmación diagnóstica. Dos 39 pacientes analizados, 24 desenvolveron secuelas, cunha OR global de 0,43, o que suxire que o 43% dos RN que reciben tratamento en fase asintomática non desenvolven secuelas. Os estudos individuais mostraron resultados variados en canto ao desenvolvemento de secuelas, con algúns pacientes presentando secuelas a pesar do tratamento precoz, mentres que outros non.

Acidemia Propiónica (PA)

Localizáronse 30 estudos observacionais que incluíron máis de 65 millóns de RN. Estes estudos e programas de cribado baseáronse en cohortes poboacionais, con recompilación de datos prospectivos e análises retrospectivas. Dezanove estudos realizaron o cribado nunha etapa, a maioría provenientes de países asiáticos, especialmente de China e de Oriente Medio. Once estudos aplicaron unha proba de segundo nivel, maioritariamente europeos e de ámbito nacional. A toma de mostra variou segundo a rexión, desde as 24 horas ata os 7 días de vida, con algunhas excepcións como España e Arabia Saudita, onde se adiantou ás primeiras 24 horas, e Xapón, onde se atrasou aos 4-5 días de vida. En canto aos programas de segundo nivel, fóra da contorna europea, a toma de mostra realizouse a partir das primeiras 24 horas, mentres que a maioría dos programas europeos pospuxérona ás primeiras 48-36 horas, excepto Portugal, onde se obtivo entre as 72 horas e os 6 días de vida.

Menos do 50% dos programas que realizaron o cribado nunha etapa informaron sobre a taxa de participación. Os rangos variaron desde o 35% ata o 100% de cobertura. Entre os programas que realizaron o cribado en dúas etapas, cinco informaron unha cobertura próxima ao 100%, todos a nivel nacional e no contexto europeo. En dous programas, a cobertura oscilou entre o 62% e o 71%.

Detectáronse 330 casos de AP en todo o mundo, cunha porcentaxe significativa en América, Asia, Oriente Medio e Europa. Ademais, rexistráronse 9.050 sospeitas que non puideron ser confirmadas. A nivel mundial, a taxa de detección foi de 1 caso por cada 156.907 nacementos. En Europa, a taxa de detección variou entre países, desde 1 caso por cada 80.293 nacementos en xeral. En España, a taxa de detección variou entre programas rexionais. En 2019, a taxa de detección en España foi de 1 caso por cada 37.295 nacementos, reducíndose a 1 caso por cada 106.405 nacementos en 2021, segundo datos do Sistema de Información de Cribado Neonatal. En programas dunha etapa, a sensibilidade foi do 100%, xa que non se rexistraron FN en ningún dos tres estudos analizados. En programas de dúas etapas, a sensibilidade foi próxima ao 100% na maioría dos casos, salvo en dous estudos, que mostraron valores do 75% e 86% debido á detección dun FN en cada un. A especificidade da proba foi próxima ao 99,9% nos oito estudos analizados. A implementación dunha proba de segundo nivel reduciu a taxa de positividade e de rechamadas en comparación coa estratexia de cribado nunha etapa. Oito programas proporcionaron información sobre FP, a implementación da proba de segundo nivel reduciu a porcentaxe deles. En programas dunha etapa que incluíron 1.566.873 RN non se rexistraron FN (datos procedentes de 5 estudos). En programas de dúas etapas, identificáronse dúas FN en programas europeos (datos procedentes de 9 estudos). A introdución da proba de segundo nivel permitiu reducir o limiar de corte, evitando así FN previamente identificados.

O 42% dos estudos (14/33) abordaron a variable mortalidade. Cinco destes estudos detectaron casos de PA en programas dunha etapa, e os outros sete en programas de dúas etapas. Todos os

estudios presentaron unha calidade moderada na identificación de rumbos. Diagnosticáronse 36 RN con PA e rexistráronse 8 mortes, distribuídas equitativamente entre os grupos de cribado nunha etapa e en dúas etapas. Isto situou a taxa de mortalidade en 0,09% por cada 100.000 RN cribados, cunha taxa de letalidade do 4,5%. Unha vez diagnosticada a enfermidade, o risco de morrer reduciuse nun 78%. Unha porcentaxe significativa de RN falece antes dos 15 días de vida, mentres que algúns falecen meses ou anos despois. Non se puido realizar ningunha análise baseada no fenotipo debido á falta de información.

O 71,42% dos casos de PA detectados mediante o cribado presentaron síntomas antes da realización da proba ou antes de que os resultados estivesen dispoñibles. Ademais, rexistráronse casos de mortalidade tanto antes dos 15 días de vida como despois dos tres anos de vida. A idade na que os pacientes debutaron variou entre os 2 e os 8 días de vida. En canto ao estado de saúde no momento do diagnóstico, observouse unha tendencia a favor do diagnóstico asintomático mediante o cribado. A idade do diagnóstico oscilou entre os 4 e 22 días de vida. Algúns estudos indicaron que os pacientes sintomáticos debutaron entre os 2-8 días de vida, mentres que outros mostraron casos diagnosticados antes do resultado do cribado. Algúns pacientes presentaron secuelas irreversibles a longo prazo, mentres que outros mantiveron unha situación relativamente estable con tratamento precoz. Con todo, non hai conclusións claras sobre se o tratamento precoz evita secuelas nos pacientes.

Avaliación económica

Realizouse unha avaliación económica para analizar a viabilidade do cribado neonatal de AMM e PA en España. A avaliación comparou o cribado coa detección clínica e determinou que o cribado sería máis efectivo, pero tamén máis custoso. A análise revelou que a implementación do cribado sería custo-efectiva para unha dispoñibilidade para pagar de 30.000 €/AVAC. A análise de sensibilidade mostrou que hai unha alta probabilidade de que o cribado sexa custo-efectivo. Ademais, estimouse o impacto orzamentario durante os primeiros 10 anos, mostrando un aumento gradual nos custos. Recuperáronse estudos de custo-utilidade de China e Tailandia, así como un estudo de custo-beneficio de Líbano, pero estes non foron directamente aplicables ao contexto español.

Conclusións

A nova evidencia analizada liquidou as incertezas detectadas no informe previo sobre 5 criterios de cribado, mostrando un grao de cumprimento total, e non foi concluínte en 4 criterios persistindo as incertezas previas.

Summary

Introduction

Newborn screening programmes (NBS) seek to detect and treat treatable congenital disorders early in order to reduce morbidity and mortality and the associated disabilities. They must ensure equitable access and give complete information to parents. Tandem mass spectrometry has revolutionised screening by detecting multiple metabolic diseases with one single procedure. However, screening should not be initiated if there are no clear benefits to newborns and guarantees for appropriate diagnosis and treatment.

Methylmalonic acidaemias (MMA) is an organic acid metabolism disorder, of autosomal recessive inheritance, which affects the catabolism of propionate. It is caused by a defect in the methylmalonyl-CoA mutase (MUT) enzyme and characterised by an accumulation of metabolites from the catabolism of branched-chain amino acids. Two main forms are distinguished: isolated MMA and MMA combined with homocystinuria. Worldwide, a global prevalence of 1.14 cases is estimated per 100,000 births, with an upward trend over the past decade. The highest prevalence is seen in Asia, followed by Europe. In Spain, MMA detection varies between autonomous communities, which generates certain inequalities. In 2023, a total of 13 of 19 autonomous communities and autonomous cities carried out MMA screening.

Its clinical manifestations vary from the neonatal period up to adult age. Patients may present with acute symptoms, such as metabolic decompensations, or chronic symptoms, such as hypotonia. Complications include intellectual disability and renal, neurological and developmental problems. In MMA with homocystinuria, what prevails is psychomotor retardation with neurological impairment, hydrocephalus, impaired vision, haematological abnormalities and haemolytic uremic syndrome (HUS). MMA diagnosis is based on clinical signs and biochemistry and laboratory tests. Biochemistry tests, such as organic acid testing in urine, plasma or cerebrospinal fluid, together with measurement of acylcarnitines in dry blood or plasma, help to confirm the diagnosis. Enzymatic studies and/or molecular genetic testing can be performed to confirm the diagnosis and determine the MMA subtype.

The purpose of treatment is to ensure normal development and prevent episodes of metabolic decompensation using a multidisciplinary approach that includes dietary and pharmacological treatment adapted to age. The standard treatment for isolated MMA includes L-carnitine, antibiotics to reduce the metabolites produced by intestinal flora, vitamin B₁₂ for those sensitive to it, and a low-protein diet. Organ transplantation (liver and/or kidney) is considered in patients with frequent metabolic decompensations that are difficult to control with standard treatment. Additionally, experimental therapies, such as hepatic cell and liver stem cell transplantation, are available to restore enzyme activity. In MMA with homocystinuria, dietary restriction is not recommended, and parenteral high-dose hydroxocobalamin as well as betaine should be administered. Survival varies depending on the age of onset and disease subtype. Isolated MMA shows more favourable survival, especially with vitamin B₁₂ treatment, but serious complications—such as renal failure—persist. Diagnosis and treatment from the time of newborn screening reduce early mortality and serious symptoms at the time of diagnosis, although the risk of possible long-term complications—such as intellectual disability—and increased risk of liver and kidney cancer persist. In combined MMA, early treatment corrects haematological abnormalities and may prevent HUS and hydrocephalus, but it has little influence on eye disease and an unclear impact on the neurocognitive outcome.

Propionic acidaemia (PA) is an organic acid metabolism disorder, of autosomal recessive inheritance, caused by a deficiency of the propionyl-CoA carboxylase enzyme. It produces an accumulation of propionic acid and its metabolites, leading to a multiorgan disorder, which includes stunting, cardiomyopathy and renal dysfunction. The incidence varies by geographic region. Worldwide, the incidence at birth is estimated to be below one case per 100,000 NBs. It exceeds four cases per 100,000 NBs in the Middle East and North Africa, and approaches 0.33 cases per 100,000 NBs in Europe. In Spain, only three autonomous communities (Andalusia, Catalonia and Murcia) reported cases of PA in 2019, with a detection rate of one case per 37,295 NBs. In 2023, a total of 13 of 19 autonomous communities and autonomous cities carried out MMA screening in Spain.

PA presents in three forms: serious neonatal-onset PA, intermittent late-onset PA and chronic progressive form. The serious neonatal form manifests itself on the first days of life with serious neurological and metabolic symptoms, including vomiting, somnolence and seizures, which may lead to coma and death in the absence of treatment. The acute intermittent form is characterised by recurrent episodes of metabolic decompensations, and the chronic progressive form may manifest itself in childhood, adolescence or adulthood, with more heterogeneous symptoms that include stunting and cardiomyopathy, among others. Episodes of metabolic decompensation, which occur mainly in the first years of life, may be fatal, and are triggered by situations of catabolic stress. In the long term, stunting and cardiomyopathy are the most common manifestations, together with hepatomegaly and cognitive delay.

The diagnosis is based on the presence of clinical signs and symptoms, which may be unspecific and variable in their presentation. In the neonatal form, symptoms usually appear on the first days of life and include vomiting, somnolence, irritability and neurological alterations. Metabolic findings may include metabolic acidosis, ketosis and hyperammonemia. Beyond the neonatal period, the symptoms may affect several organs and systems, such as the nervous system and the heart. The diagnosis is based on laboratory tests that reveal the accumulation of propionic acid and related metabolites, including 3-hydroxypropionate and 2-methylcitrate. Additionally, elevations in propionylcarnitine and certain amino acids may be seen. To confirm the diagnosis, enzyme activity tests and genetic analyses are carried out. The differential diagnosis includes other organic acidaemias and conditions that cause metabolic acidosis. The diagnosis can be confirmed by genomic testing. Prenatal diagnosis is also possible through biochemical and molecular testing in samples of amniotic fluid or chorionic villus cells.

The purpose of treatment is to promote normal growth and development while minimising complications. Metabolic decompensations are managed early through dietary restriction of precursor proteins of propionic acid, carnitine supplementation and pharmacological or extracorporeal treatment in cases of acute hyperammonemia. Long-term treatment includes dietary restriction, supplementation with carnitine and monitoring to prevent complications. Liver transplant is an option for patients with recurrent episodes of hyperammonemia or acidosis that cannot be controlled with medical treatment, with high survival rates and improved quality of life. Experimental therapies such as gene therapy and liver cell transplantation are in an investigational stage. In the past years, the long-term survival of patients with PA has improved, with survival rates greater than 60% in the serious form and greater than 90% in the late-onset form. However, more than 50% of patients experience cognitive delay and close on 70% present with neurodevelopmental delay, including intellectual disability and language and motor skill delay. The most common long-term complications include developmental delay, cardiomyopathy, neurological impairment, movement disorders, epilepsy, autistic spectrum disorders, dilated cardiomyopathy, chronic kidney failure, pancreatitis, osteopenia, osteoporosis, optic neuropathy, optic nerve atrophy and bilateral sensorineural hearing loss. These complications may persist even in apparently stable patients, which highlights the need for continuous follow-up and multidisciplinary management over the patient's lifetime.

Objectives

To update the previous assessment of the clinical effectiveness of newborn screening for methylmalonic acidaemia (MMA) and propionic acidaemia (PA) using tandem mass spectrometry (MS/MS) compared with the no-screening strategy or standard clinical diagnosis.

Methods

Three research questions were put forward to assess the clinical effectiveness of newborn screening for MMA and PA by MS/MS, and to determine whether these programmes meet the essential requirements of the Spanish National Health System (Sistema Nacional de Salud, SNS) to be included in the Newborn Screening Programme (Programa de Cribado Neonatal, PCN). The questions were presented in the PICOD format (population, intervention, comparator, outcomes and study design) and the inclusion and exclusion criteria of the studies were defined. To answer the questions, a systematic literature review was carried out in different biomedical databases.

The assessment report prepared by the Scientific and Technical Advice Unit (Avalia-t) of the Galician Health Knowledge Agency (Axencia Galega de Coñecemento en Saúde, ACIS) in 2014 was used as starting point. The literature search strategies were updated from May 2013 up to the present (February 2024). Two search strategies were conducted: one focused on the epidemiology of the disease and one focused on screening programmes. Different descriptors and free terms were used, and this was completed with a manual search on metasearch engines and relevant websites. The study selection was carried out by peers in an independent manner, following predefined inclusion and exclusion criteria and using the Covidence tool. Specific scales and instruments were used to assess the validity and risk of bias of the studies, including AGREE II, AMSTAR 2 and QUADAS-2, among others. The GRADE methodology was used to appraise the global quality of evidence.

Results

A literature search was conducted in October 2023 which was limited to the previous report and retrieved 206 references of systematic reviews and health technology assessment (HTA) reports. The full text of three systematic reviews was read and these were eventually excluded for not providing useful information. The search strategy of the previous report was updated and 998 primary studies were obtained: a total of 35 met the selection criteria and were included. Through a manual review of bibliography cited and additional searches, eight more references were added. Subsequently, periodic updates of the search strategy were carried out (up to February 2024), which resulted in the addition of 18 studies, two of which were relevant to the objectives of the review. In total, 45 studies with 55 associated publications were included: 43 dealt with the performance and benefits of screening, and three were economic studies.

Methylmalonic acidaemia (MMA)

The evidence of 45 observational studies that included more than 73 million NBs was analysed. These studies were mainly population-based cohorts with compilation of prospective data and retrospective analyses. Most studies and screening programmes included MMA and PA in their screening panels. Globally, 23 studies carried out the screening in one stage, encompassing 79.3% of the total NBs, and 10 studies applied a second-level test, which represented 20.7% of NBs. Some studies included a pilot stage followed by a second-level test. Additionally, two studies assessed the benefit of screening in terms of effective treatment and early diagnosis. Most one-stage studies

came from Asian and Middle Eastern countries, while second-level programmes were implemented mainly in Europe. European programmes generally delayed the sampling compared with Asian and American programmes. A total of 44% of one-stage screening programmes provided data on the participation rate. Substantial variability was seen among the studies, regardless of the scope of the programme. The coverage of the programmes varied between 35% and 100%. Most two-stage programmes showed nearly 100% coverage, and all of them were carried out in Europe and had a national scope.

The quality of the studies was assessed with the QUADAS-2 tool for diagnostic efficacy studies. In one-stage programmes, the risk of bias was generally low, especially in the domains of patient selection and reference test. However, those programmes that did not conduct genetic testing as part of diagnostic confirmation were penalised. Applicability was high in general, but quality was lower in the domains of index and reference tests owing to a lack of information on the screening process and sample classification. In two-stage programmes, the risk of bias in the domain of patient selection was low in all programmes. However, the risk of bias was uncertain in the domain of index test in studies that lacked information on cut-off thresholds or used different cut-off points. The domain of flow and schedule showed the highest risk of bias owing to a lack of information on losses during recall or the confirmation process.

One-stage screening studies offered less comprehensive information than two-stage screening studies. Of one-stage programmes, 36% provided data on only one variable, the detection rate. All studies recorded the detection rate at birth and other variables related to the diagnostic performance of the test. With regard to mortality, the information of 18 studies was considered. The assessment of potential screening-related damage was based on data from 12 studies, and only three provided information on overdiagnosis. The information on the benefits of screening was varied and included aspects such as acceptability, clinical status at the time of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and quality of life.

A total of 735 cases of MMA were detected in screening programmes, with 40% being of Asian origin and 30% of American origin. Spain represented 3% of the total cases. There were 9,050 unconfirmed suspected cases. The worldwide detection rate was one case per 81,734 births, with higher rates in the Middle East. In Europe, there were differences among countries, with a global rate of 1.2 cases per 100,000 births. Variable detection rates by phenotype and geographic region were seen. Globally, 64% of the cases detected were forms of isolated MMA (mostly of the mut type) and 36% were MMA combined with homocystinuria (mainly of the cblC type), with detection rates being five and three cases per 10,000 newborns, respectively. In Spain, the detection rate varied from one per 37,295 births in 2019 to one per 54,753 births in 2021, with phenotype differences among regions.

The information on the sensitivity of the test comes from 17 studies. In one-stage programmes, sensitivity for MMA was mainly 100%, although it was reduced to 66% in one study owing to a false negative (FN). In two-stage programmes, sensitivity was close on 100%, except in two German programmes, where it was 80–90% owing to FNs. With regard to specificity, most programmes showed values close on 99.9%, with some exceptions related to false positives (FPs) and smaller populations. Some programmes modified their screening protocols to improve sensitivity, which often had a slight impact on specificity. Variations were seen in the sampling and analysis protocols among programmes, as well as differences in screening algorithms. The implementation of a second tier reduced the recall rate and positivity compared with the one-stage screening strategy. However, some programmes experienced a slight increase in the number of samples that needed to be retested with the implementation of the second-level test.

Thirteen studies provided information on FPs. Those NBs for whom a positive result was maintained in the repetitions of the screening test, or for whom the positive result persisted after the second-level test in two-stage strategies, were considered. The implementation of the second tier improved the performance of the test, reducing the percentage of FPs significantly and improving its positive predictive value (PPV), which went from 4.7% to 6.8%. The results were consistent with each other and in line with the previous review, demonstrating a false positive rate of 0.007% in one-stage screening programmes. The information on FNs and the negative predictive value (NPV) in one-stage screening programmes came from seven studies, covering more than 1,773,000 NBs, with only one FN seen in a programme before the implementation of the second tier. In two-stage screening programmes, 11 of 12 programmes identified two FNs, one associated with a case of mut MMA and one that was not specified. The NPV was close on 100% in all studies, in both one-stage and two-stage strategies.

Three programmes provided information to assess potential overdiagnosis indirectly. The data suggest that population screening with MS/MS does not increase the number of cases diagnosed with MMA.

Seventeen moderate-quality studies contributed information on mortality. With a screened population of over 10 million NBs, 16 deaths were reported in total, with a mortality rate for MMA of two deaths per 1,000,000 screened NBs and a case-fatality rate of 10.5%. Most deaths occurred after the first month of life. There were no significant differences between studies with one or two screening stages. There were some deaths after recall and before diagnostic confirmation. However, owing to a lack of comparative studies, no conclusions can be established regarding the effect of screening on mortality.

In 12 screening programmes, 40.7% of cases of MMA detected showed symptoms before screening or before the results were known. Of these cases, 9% died in the first or second month of life, 29.5% had irreversible sequelae, 4% showed favourable progress and 41% survived but their clinical status is unknown. In 14 moderate-quality programmes, NB health status was assessed at the time of diagnosis. A meta-analysis was conducted comparing the number of asymptomatic versus symptomatic NBs at the time of diagnosis. Although statistical significance was not achieved, a slight tendency favourable to asymptomatic diagnosis through screening was seen, which might reduce by 18% the number of NBs with MMA who present with symptoms at the time of diagnosis. There were no significant differences between one-stage and two-stage screening studies. It is important to highlight that there was moderate heterogeneity among the studies, and differences among subgroups were considerably heterogeneous, especially in those where the screening strategy was unknown. Twelve studies were analysed to determine the age of NBs at the time of diagnosis through screening. The mean age was approximately 13 days, without significant differences between the two screening strategies. Variations in the age at onset of symptoms were seen depending on the type of MMA.

Some screening studies, including both one- and two-stage studies, have identified maternal deficiencies of vitamin B₁₂, especially in vegan mothers or mothers with dietary restrictions, which resulted in secondary deficiencies in NBs. Not all maternal deficiencies were related to vitamin B₁₂. Few studies provided information on the progress of patients diagnosed with MMA. The data suggest that, although there are no significant differences in the risk of sequelae between one-stage and two-stage screening individually, there is a significant difference between the two approaches according to the global analysis. Of the patients analysed, 22 had sequelae and 37 did not. Although the efficacy of early treatment prior to the onset of symptoms cannot be established definitely, some studies showed favourable results, while others indicated that treatment does not always prevent the sequelae.

The efficacy of treatment administered in the pre-symptomatic stage was compared versus the symptomatic stage in patients diagnosed with MMA. Most patients had received treatment at the time of diagnosis, in many cases before diagnostic confirmation. Of the 39 patients analysed, 24 developed sequelae, with a global odds ratio (OR) of 0.43, which suggests that 43% of NBs who receive treatment in the asymptomatic stage do not develop sequelae. Individual studies showed varied results in terms of development of sequelae, with some patients presenting with sequelae in spite of early treatment, while others did not.

Propionic acidaemia (PA)

Thirty observational studies that included more than 65 million NBs were located. These studies and screening programmes were based on population cohorts, with compilation of prospective data and retrospective analyses. Nineteen studies conducted the screening in one stage, with most of these coming from Asian countries, especially China and the Middle East. Eleven studies, mostly European and with a national scope, applied a second-level test. The sampling varied by region, from 24 hours to 7 days of life, with some exceptions such as Spain and Saudi Arabia, where the sampling was brought forward to 24 hours of life, and Japan, where it was delayed until 4–5 days of life. As to second-level programmes, outside the European environment, the sampling was conducted from the first 24 hours, while most European programmes postponed it to the first 48–36 hours, except for Portugal, where the samples were obtained between 72 hours and 6 days of life.

Less than 50% of the programmes that performed the screening in one stage provided data on the participation rate. The ranges varied from 35% to 100% coverage. Among the programmes that performed the screening in two stages, five reported coverage close on 100%, all of them at a national level and in the European context. In two programmes, the coverage ranged between 62% and 71%.

A total of 330 cases of PA were detected around the world, with a significant percentage in the Americas, Asia, the Middle East and Europe. Additionally, there were 9,050 suspected cases that could not be confirmed. Worldwide, the detection rate was one case per 156,907 births. In Europe, the detection rate varied among countries, from one case per 80,293 in general. In Spain, the detection rate varied among regional programmes. In 2019, the detection rate in Spain was one case per 37,295 births and it went down to one case per 106,405 births in 2021, according to data from the newborn screening information system. In one-stage programmes, sensitivity was 100%, as there were no FNs in any of the three studies analysed. In two-stage programmes, sensitivity was close on 100% in most cases, except in two studies that showed values of 75% and 86% owing to the detection of one FN in each of them. The specificity of the test was close on 99.9% in the eight studies analysed. The implementation of a second tier reduced the positivity and recall rate compared with the one-stage screening strategy. Eight programmes provided information on FPs, with the implementation of the second tier reducing the percentage of these. In one-stage programmes that included 1,566,873 NBs, there were no FNs (data from five studies). In two-stage programmes, two FNs were identified in European programmes (data from nine studies). The introduction of the second tier made it possible to lower the cut-off threshold, thus preventing previously identified FNs.

A total of 42% of the studies (14/33) tackled the mortality variable. Five of these studies detected cases of PA in one-stage programmes, and the other seven in two-stage programmes. All the studies showed moderate quality in identifying biases. A total of 36 NBs were diagnosed with PA, and there were eight deaths, distributed equitably between the one-stage and two-stage screening groups. This set the mortality rate at 0.09% per 100,000 screened NBs, with a case-fatality rate of 4.5%. Once the disease had been diagnosed, the risk of death was reduced by 78%. A significant percentage of NBs

die before the 15th day of life, while others die months or years later. No phenotype-based analysis could be carried out owing to a lack of information.

A total of 71.42% of the cases of PA detected through screening presented with symptoms before the test was performed or before the results were available. Additionally, there were cases of mortality both before the 15th day of life and after the third year of life. The age at which patients developed symptoms varied between two and eight days of life. With regard to health status at the time of diagnosis, a tendency favourable to asymptomatic diagnosis through screening was seen. The age at diagnosis ranged between four and 22 days of life. Some studies indicated that symptomatic patients developed the symptoms between the second and the eighth day of life, while others showed cases diagnosed before the result of the screening. Some patients had irreversible long-term sequelae, while others maintained a relatively stable situation with early treatment. However, there are no clear conclusions as to whether early treatment prevents sequelae in patients.

Economic assessment

An economic assessment was carried out to analyse the viability of newborn screening for MMA and PA in Spain. The assessment compared screening with clinical detection and determined that screening would be more effective, but also more costly. The analysis revealed that the implementation of screening would be cost-effective for willingness to pay 30,000 EUR/QALY. The sensitivity analysis showed that there is a high probability that screening will be cost-effective. Additionally, the budget impact over the first ten years was estimated, showing a gradual cost increase. Cost–utility studies from China and Thailand were retrieved, as well as a cost–benefit study from Lebanon, but these were not directly applicable to the Spanish context.

Conclusions

The new evidence settled the uncertainties detected in the previous report regarding five screening criteria, showing total compliance, and it was not conclusive in four criteria, in which the previous uncertainties persisted.

Justificación

El Programa de cribado neonatal (PCN) de enfermedades endocrino-metabólicas (EEM) es uno de los programas preventivo-asistenciales esenciales de salud pública. Es una actividad orientada a la detección y diagnóstico precoz de enfermedades metabólicas congénitas tratables, antes de que los síntomas de la enfermedad sean clínicamente detectables (fase pre-sintomática). El principal objetivo es iniciar tratamiento temprano para mejorar el pronóstico, reducir la morbimortalidad y el riesgo de secuelas.

La inclusión de enfermedades en los programas de cribado debe realizarse de manera progresiva, racional y eficiente para aquellos cribados de los que se disponga de suficiente evidencia científica de los beneficios en salud y de estudios de coste efectividad que avalen su inclusión en la cartera común de servicios. En este sentido, 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 el momento 17 EEM y entre las seleccionadas para su estudio, se encontraban las Acidemias metilmalónicas (AMM) y la Acidemia propiónica (PA). Los resultados de su evaluación sobre efectividad clínica realizada en 2014 (1) mostraron el incumplimiento, total o parcial, de algunos de los requisitos esenciales para su inclusión en el PCN del Sistema Nacional de Salud (SNS) (2). Actualmente (en 2023) las AMM y PA forman parte de los PCN de 13 de las 19 comunidades (CC.AA.) y ciudades autónomas (CiA) dentro de sus respectivas carteras complementarias, así como de los programas de cribado de varios países a nivel europeo e internacional.

Teniendo en cuenta el marco actual del PCN, en el que todas las CC.AA. cuentan con la tecnología necesaria para realizar estos cribados (espectrometría de masas en tándem, MS/MS) y la evidencia científica generada en estos últimos 10 años, surge la necesidad de revisar y actualizar la evaluación previa sobre la efectividad clínica de ambas enfermedades para contar con información actualizada para la toma de decisiones sobre su posible incorporación al PCN del SNS.

El presente informe pretende actualizar la evidencia disponible relativa a la efectividad clínica del cribado neonatal de las AMM y PA mediante MS/MS y reevaluar el cumplimiento de los criterios del Documento Marco sobre cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública del CISNS. Este informe surge a petición de la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud del Ministerio de Sanidad, dentro del Plan de Trabajo Anual de la RedETS.

1 Alcance y objetivo

1.1 Alcance

Determinar la efectividad y seguridad clínica del cribado neonatal mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) de las acidemias metilmalónicas (AMM) y acidemia propiónica (PA), y valorar en qué grado cumplen los requisitos para la implantación de programas de cribado en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Se realizará una actualización parcial del informe de evaluación previo realizado por Avalia-t en 2014, centrado en las AMM y PA, en la que se incorporarán los datos facilitados por las Comunidades (CC.AA.) y Ciudades Autónomas (CiA) que actualmente realizan el cribado de estas metabolopatías, a través de la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud. Se abordarán específicamente los siguientes aspectos:

- Programas de cribado neonatal que detectan la AMM aislada (incluye la deficiencia de mutasa, cblA y cblB), la AMM combinada con homocistinuria (incluye cblC y cblD) y la PA en muestra de sangre seca impregnada en papel obtenida al nacer.
- Estrategias de cribado utilizadas a nivel internacional, en términos de algoritmos o protocolos de cribado, de verificación y/o umbrales de corte; validez diagnóstica en términos de sensibilidad (Sens), especificidad (Esp), falsos positivos (FP), falsos negativos (FN) y valores predictivos positivos y negativos (VPP, VPN), beneficios potenciales del programa en base a su efectividad sobre la morbilidad y mortalidad.
- Análisis del resultado de los programas de cribado neonatal de las CC.AA. y CiA. que incluyen el cribado de las AMM y PA en sus carteras complementarias.
- Reevaluación del cumplimiento de los requisitos clave para la implantación de un programa de cribado en España recogidos en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional”, que sirva de base para la decisión sobre su inclusión en el programa de cribado neonatal de la cartera común básica de servicios del SNS.

También se abordarán diferentes aspectos de la enfermedad, en términos de incidencia y/o prevalencia, características clínicas, morbilidad, pronóstico o tratamiento (precoz versus tardío) necesarios para solventar las incertidumbres encontradas en el informe previo de evaluación. Se excluirán específicamente los programas de cribado selectivo o prenatal. 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 Objetivo

- I. Actualización de la evaluación previa sobre efectividad clínica del cribado neonatal de las acidemias metilmalónicas (AMM) y acidemia propiónica (PA) utilizando como prueba de cribado la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) comparado con la estrategia de no cribado o diagnóstico clínico habitual.

- II. Evaluar el balance riesgo-beneficio del cribado neonatal de las acidemias metilmalónicas y acidemia propiónica.
- III. Reevaluar el cumplimiento de los requisitos 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:

- I. ¿Cuál es la efectividad clínica del cribado neonatal de las acidemias metilmalónicas (AMM) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestra de sangre seca obtenida al nacer?
- II. ¿Cuál es la efectividad clínica del cribado neonatal de la acidemia propiónica (PA) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestra de sangre seca obtenida al nacer?
- III. ¿El cribado neonatal de las acidemias metilmalónicas (AM) y acidemia propiónica (PA) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) cumple con los requisitos establecidos para la implantación de programas de cribado poblacional en el SNS?

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 (RN) vivos
Intervención (prueba índice)	PICO 1: cribado neonatal de las acidemias metilmalónicas (AMM) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) (CIE-10: E71.1). Incluye AMM aislada (mut, cblA, cblB) y AMM combinada (cblC y cblD). PICO 2: cribado neonatal de la acidemia propiónica (PA) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) (CIE-10: E71.1).
Comparación (prueba de referencia)	No cribado (diagnóstico clínico)
Resultados	Tasa de detección, validez diagnóstica de la prueba de cribado (sensibilidad, especificidad, valores predictivos), mortalidad, daños derivados del cribado (resultados falsos positivos y negativos, sobrediagnóstico), aceptabilidad y calidad de vida.
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, evaluaciones económicas completas (análisis coste-beneficio, coste-utilidad, coste-efectividad).

Fuente: elaboración propia

2.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para responder 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 2014 (1).

Se procedió a la actualización de las estrategias de búsqueda bibliográfica incluidas en dicho informe, teniendo en cuenta el límite temporal utilizado (desde mayo de 2013 hasta la actualidad). Las bases de datos (generales y específicas) y repositorios de literatura científica consultadas se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Bases de datos electrónica de literatura biomédica

Tipos	Base de datos
Bases de datos especializadas en informes de evaluación y revisiones sistemáticas	<ul style="list-style-type: none"> • <i>International HTA database</i> • <i>PoP Database (EUnetHTA)</i> • <i>Cochrane library (Wiley)</i> • RedETS • Brisa • Epistemonikos
Bases de datos generales	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Medline (Ovid)</i> • <i>Embase (Ovid)</i> • <i>Epistemonikos</i>
Repositorios de Guías de Práctica Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • <i>GuíaSalud</i> • <i>Guidelines International Network (GIN)</i> • <i>Trip Database</i>
Fuente: elaboración propia	

En síntesis, 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). En las estrategias de búsqueda se emplearon diferentes descriptores y términos libres como *acidemia methylmalonic*, *propionic acidemia*, *propionyl-CoA carboxylase*, *neonatal screening o expanded newborn screening*, entre otros. Los términos libres se buscaron en los campos de título, resumen y palabras clave. Las estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las bases de datos se detallan en el anexo A. Dichas búsquedas fueron actualizadas mensualmente hasta iniciar la fase de revisión externa del documento.

Para localizar literatura gris y otra información relevante, el proceso se completó con una búsqueda manual específica en metabuscadores, páginas web gubernamentales y páginas oficiales de sociedades y organizaciones científicas nacionales e internacionales. Para completar el proceso, también se realizó una búsqueda manual a partir 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 Proceso de selección de estudios

La selección de los estudios fue realizada por pares, de manera independiente y ciega, conforme a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos en el protocolo del estudio que se describen en la tabla 3 y utilizando la herramienta Covidence.

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, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica, 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. Los posibles desacuerdos se resolvieron mediante discusión y consenso. Todo este proceso se representó gráficamente a través de un diagrama de flujo conforme a la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematics Reviews and Meta-Analises*) (3).

Se seleccionaron los trabajos originales que evaluaron la efectividad y seguridad del cribado neonatal de las AMM y PA que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

Tabla 3. Criterios de selección de los estudios

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño del estudio	RS/MA, ECA, estudios cuasi experimentales, estudios con recogida de datos de carácter prospectivo: cohortes, casos-contróles También serán objeto de inclusión los informes sobre programas nacionales de cribado con una cobertura poblacional >90% <i>NOTA: para localizar resultados falsos negativos de un programa de cribado, un aspecto de especial importancia es el seguimiento a largo plazo de los pacientes, por lo que también serán objeto de inclusión aquellos estudios que realicen un análisis retrospectivo de los datos siempre que su recogida de datos fuese prospectiva</i>	Revisiones narrativas, estudios retrospectivos (recogida de datos), artículos de opinión y casos clínicos
Tipo de publicación	Artículos originales de investigación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, informes oficiales publicados en páginas web gubernamentales	Cartas al director, artículos de opinión, editoriales y comunicaciones a congresos
Tipo de intervención	Cribado neonatal (MS/MS u otras técnicas)	Cribado prenatal o cribado selectivo (pacientes con sospecha clínica)
Tipo de comparación	No cribado (diagnóstico clínico)	-
Tamaño de muestra	Sin limitación	Sin limitación
Población a estudiar	Recién nacidos vivos	Niños, adolescentes, adultos
Patología	Acidemia metilmalónica aislada (incluye la deficiencia de metasa, cblA, cblB) o combinada con homocistinuria (incluye cblC y cblD) Acidemia propiónica	Otras enfermedades del metabolismo de los ácidos orgánicos
Medidas de resultado	Tasa de detección, validez diagnóstica de la prueba de cribado (sensibilidad, especificidad, valores predictivos), mortalidad, daños derivados del cribado (resultados falsos positivos y negativos, sobrediagnóstico), aceptabilidad y calidad de vida	Otras variables intermedias
Periodo	Desde el 2013 hasta la actualidad	-
Idioma	Castellano e inglés	Otros
Abreviaturas: MA: metanálisis; MS/MS: espectrometría de masas en tándem; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico controlado y aleatorizado. Fuente: elaboración propia.		

Debido a las características inherentes de un programa de cribado y a las cuestiones éticas sobre la realización de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECAs) en esta situación, también fueron objeto de inclusión aquellos estudios o programas de cribado que realizasen una recogida de datos de carácter prospectiva, aunque su evaluación fuese retrospectiva. Finalmente, fueron objeto de exclusión los estudios que realizasen un cribado selectivo (por sospecha clínica) o prenatal, así como aquellos que evaluaran otras variantes de las AMM, o no presentasen los resultados de forma desagregada. En el caso de publicaciones duplicadas o realizadas por el mismo equipo investigador, se incluyó la versión más actual o exhaustiva valorando su inclusión conjunta, en su caso.

2.4 Evaluación de la calidad de la evidencia y del riesgo de sesgo

La valoración de la calidad de la evidencia se realizó por pares, de manera estructurada, independiente y ciega, resolviendo por consenso las posibles discrepancias, y en caso necesario, con la ayuda de un tercer revisor.

Para evaluar la validez de los estudios y nivel de evidencia se emplearon escalas y herramientas específicas en función del diseño del estudio, como indican 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 (4). Se utilizó el instrumento AGREE II (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*) (5) para las guías de práctica clínica, la herramienta AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) (6) para las revisiones sistemáticas, QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) (7) para los estudios de eficacia diagnóstica, la herramienta Rob2 (*Risk of Bias*) de la colaboración Cochrane (8) para

analizar el riesgo de sesgo de los ECA, ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*) (9) para los estudios de intervención no aleatorizados y las fichas de lectura crítica de Osteba para las evaluaciones económicas (10). El riesgo de sesgo se clasificó como alto o bajo. Si se presentaba un riesgo de sesgo bajo a nivel de estudio, se realizó la evaluación del riesgo de sesgo a nivel de desenlace clínico. Si a nivel de estudio presentaba riesgo de sesgo alto, como este se traslada directamente al riesgo de sesgo de los resultados específicos del desenlace clínico, no se realizó la evaluación del riesgo de sesgo del resultado específico a nivel de desenlace.

Para clasificar la calidad global de la evidencia (a nivel de desenlace) se utilizó la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (11). En general, la certidumbre se evaluó a nivel de desenlace clínico (alta, moderada, baja y muy baja). Se consideraron críticas las variables mortalidad, estado de salud en el momento del diagnóstico y eficacia del tratamiento valorado como el porcentaje de secuelas entre los RN sintomáticos y asintomáticos.

La aplicabilidad de la evidencia se valoró teniendo en cuenta la población incluida en los estudios evaluados, la intervención y comparadores, los resultados y el entorno geográfico y clínico.

2.5 Extracción de datos

La extracción de datos se realizó de forma sistemática a través de un formulario de extracción diseñado específicamente para cubrir los aspectos más relevantes de los estudios incluidos. Para ello se utilizó la herramienta Covidence. La extracción de datos fue realizada por pares, resolviendo por consenso las posibles discrepancias. Finalmente, toda esta información se volcó en tablas de evidencia que se incluyeron en el apartado de anexos (Anexo B).

2.6 Análisis y síntesis de la evidencia

Se realizó una síntesis narrativa por desenlaces clínicos con tabulación de resultados y utilizando la metodología GRADE. Según el sistema GRADE, la clasificación de las variables se realiza mediante una escala del 1-9, de acuerdo con la importancia para los pacientes (1-3: no importantes, 4-6: importantes y 7-9: críticas). En este trabajo, todas las variables fueron considerados de importancia crítica.

2.7 Información de los programas autonómicos

La información procedente de los programas de cribado autonómicos será proporcionada por la Unidad de Programas de Cribado dependiente de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención de la Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud del Ministerio de Sanidad, a partir de los datos registrados por las propias CC. AA. y CiA en el SICN (sistema de información de Cribado Neonatal), e incluirá información referente al rendimiento de la prueba y a los respectivos algoritmos y protocolos de cribado.

2.8 Desviaciones del protocolo

No fue posible disponer de los datos de los programas de cribado autonómicos que actualmente realizan en cribado de las AMM y PA, por lo que esta información no fue incluida en el documento.

2.9 Actualización de la evidencia del informe previo

En el informe previo de evaluación (1) se concluyó que tanto la AMM como la PA cumplían 8 de los requisitos esenciales para ser implantados en el PCN en el SNS (tabla 4), por lo que para evitar repeticiones innecesarias se realizó en primer lugar, un breve 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 4. Cumplimiento previo de los requisitos de implantación de la AMM y AP

Criterio de implantación programa cribado SNS		Cumplimiento AMM	Cumplimiento PA
Enfermedad	1. Problema importante de salud	Si	Si
	2. Historia natural bien definida	Parcial	Si
	3. Periodo latencia	No	No
	4. Intervenciones prevención primaria	Si	Si
Prueba de cribado	5. Prueba simple y segura	Parcial	Parcial
	6. Prueba válida, fiable y eficiente	Parcial	Parcial
	7. Prueba aceptable	Si	Si
	8. Criterios selección de mutaciones	NA	NA
	9. Proceso diagnóstico y tratamiento	Si	Si
Tratamiento	10. Tratamiento efectivo en fase pre-sintomática	Parcial	Parcial
	11. Atención sanitaria habitual optimizada	Si	Si
Programa de cribado	12. Eficacia en reducción riesgo mortalidad o morbilidad	Parcial	Parcial
	13. Beneficios superan riesgos	Parcial	Parcial
	14. Población diana definida	Si	Si
	15. Coste equilibrado	Si	Si
	16. Programa completo aceptable	Si	Si
	17. Evaluación y calidad resultados finales	Parcial	Parcial
	18. Programa factible dentro del SNS	Parcial	Parcial

Abreviaturas: AMM: acidemia metilmalónica; PA: acidemia propiónica; NA: no aplica; SNS: Sistema Nacional de Salud.
Fuente: elaboración propia.

3 Acidemias metilmalónicas

<p>Número ORPHA: 293355</p> <p>Sinónimos: aciduria metilmalónica sin homocistinuria</p> <p>Prevalencia: 1-9/100.000</p> <p>Herencia: autosómica dominante o autosómica recesiva o dominante ligada al cromosoma X</p> <p>Edad de inicio: cualquier edad</p>	<p>CIE-10: E71.1</p> <p>CIE-11: 5C50.E</p> <p>OMIN: 609058, 251000, 251100, 251110</p> <p>UMLS: -</p> <p>MESH: -</p> <p>GARD: -</p> <p>MedDRA: -</p>
<p>Número ORPHA: 26</p> <p>Sinónimos: aciduria metilmalónica con homocistinuria, defecto combinado en la síntesis de adenosilcobalamina y metilcobalamina</p> <p>Prevalencia: desconocido</p> <p>Herencia: autosómica recesiva o recesiva ligada al cromosoma X</p> <p>Edad de inicio: cualquier edad</p>	<p>CIE-10: E71.1</p> <p>CIE-11: 5C50.E0</p> <p>OMIN: 277380, 277400, 277410, 614857</p> <p>UMLS: C1848561</p> <p>MESH: C537359</p> <p>GARD: 3579</p> <p>MedDRA: -</p>

La AMM es un trastorno del metabolismo de los ácidos orgánicos, de herencia principalmente autosómica recesiva, que afecta al catabolismo del propionato (propionil-CoA). Es causada por un defecto en la enzima metilmalonil-CoA mutasa (MUT) en aproximadamente el 60% de los casos y se caracteriza por la acumulación en plasma, orina y otros fluidos corporales, de metabolitos procedentes del catabolismo de aminoácidos de cadena ramificada. En función del fenotipo, se han identificado dos formas principales: la AMM aislada y la AMM combinada con homocistinuria (1).

La AMM aislada puede ser causada tanto por un déficit, total o parcial, del enzima metilmalonil-CoA mutasa (subtipos mut⁰ y mut⁻), como por deficiencias en las enzimas implicadas en la síntesis (MMAB o cblB) o transporte (MMAA o cblA) de su cofactor activo, adenosilcobalamina (Adocbl), que es producida por una alteración del metabolismo de la cobalamina (vitamina B₁₂) (subtipos cblA, cblB, cblDv2). En función del déficit de actividad enzimática MUT, se distinguen dos subgrupos (mut⁰ con ausencia total de actividad y mut⁻ con actividad enzimática residual). Los mut⁰ son una forma más temprana, presentan una clínica más grave y peor pronóstico que los mut⁻. Los defectos en el metabolismo de la cobalamina también se pueden manifestar como AMM combinada con homocistinuria (subtipos cblC, cblD, cblF y cblJ). La AMM combinada con homocistinuria se caracteriza por la elevación plasmática de homocisteína y la disminución de los niveles de las coenzimas adenosilcobalamina (AdoCbl) y metilcobalamina (MeCbl), que son causados por otro tipo de trastornos del metabolismo de la vitamina B₁₂. Existen otras formas de AMM producidas por un déficit del enzima metilmalonil-CoA epimerasa, por depleción del mtDNA o por defectos del receptor de la transcobalamina (1, 12, 13).

El resultado final es un fallo en la conversión de metilmalonil-CoA en succinil-CoA durante el metabolismo del propionil CoA, y como consecuencia se produce un aumento de la concentración de ácido metilmalónico en sangre y orina. El inicio de las manifestaciones clínicas es muy variable, y oscila desde el periodo neonatal hasta la edad adulta. Los signos clínicos incluyen letargo y coma, vómitos recurrentes, deshidratación, insuficiencia respiratoria e hipotonía, y entre las principales complicaciones se encuentran la discapacidad intelectual, la nefritis túbulo-intersticial con deterioro progresivo de la función renal, alteraciones neurológicas con afectación, principalmente, de los ganglios basales, pancreatitis, retraso del crecimiento, inmunodeficiencia y atrofia del nervio óptico (1, 14, 15).

3.1 Características de la enfermedad

3.1.1 Incidencia al nacimiento y prevalencia

La AMM se considera una enfermedad extremadamente rara entre los recién nacidos (RN). Se estima, que la prevalencia global en el mundo es de 1,14 casos por cada 100.000 RN (1516/190.299.777 RN, IC95%: 0,99 – 1,29; I²=95,5%), observando una tendencia ascendente en la última década, en la que pasó de 1,22 en el periodo 2000-2010 a 9,38/100.000 RN entre 2011-2020. En función del área geográfica, la mayor prevalencia se observa en Asia (2,06/100.000 RN; IC95%:1,77-2.36; I²=97,10%, n=34 estudios, 98.825.492 RN). Existen grupos étnicos que presentan mutaciones específicas con mayor frecuencia como es la japonesa o caucásicos descendientes de franceses y turcos (16). En Europa se registra una prevalencia menor (0,33/100.000 RN; IC95%: 0,09-0,57; I²=28,70%, n=13 estudios, 79.446.543 RN) (17, 18). En España, 13 de las 19 CC. AA. y CiA realizaban la prueba para la detección de AMM en 2023 (información proporcionada por la Unidad de Programas de Cribado del Ministerio de Sanidad). En 2019 solo tres CC.AA. declaraban casos (2 Aragón, 2 Galicia y 1 Melilla), obteniendo una tasa de detección total de 1:37.295 (19), que se reduce a 1 caso por cada 54.753 en 2021 (20).

Por otra parte, se han observado importantes diferencias en la prevalencia estimada entre los RN y la de la población con sospecha clínica. En este sentido, la prevalencia global estimada en la población con sospecha clínica es de 652,11 por cada 100.000 pacientes con sospecha clínica (1360/4.805,665 pacientes, IC95%: 544,14 – 760,07; I²=95,4%). Al igual que en los RN, Asia y África fueron las áreas donde se registraron las mayores prevalencias (728,99 y 674,13 por cada 100.000 personas respectivamente), probablemente reflejo de la alta consanguinidad, mientras que en Europa se sitúa en 431,65/100.000 personas. Sin embargo, la tendencia temporal ha mostrado un descenso progresivo en la población con sospecha clínica, pasando de 1034,06 casos por 100.000 en el periodo 2000-2010 a 390,46 para la década 2011-2020 (17).

3.1.2 Historia natural y características clínicas

La AMM es producida por una alteración de la enzima metilmalonil-CoA mutasa, que puede ser consecuencia tanto de una alteración directa de la enzima (MUT) como de una deficiencia de la síntesis de su cofactor adenosilcobalamina (AdoCbl), que afectan al catabolismo del propionil-CoA. Estas reacciones son un paso crítico del catabolismo del propionato, que procede de diferentes fuentes: aminoácidos de cadena ramificada (valina, isoleucina, metionina y treonina), del propionato producido por las bacterias intestinales, de los ácidos grasos y cadena lateral del colesterol (13, 21).

La AMM aislada puede estar causada tanto por un déficit, total o parcial, del enzima metilmalonil-CoA mutasa (subtipos mut⁰ y mut⁻), como por deficiencias en las enzimas implicadas en la síntesis (MMAB o cblB) o transporte (MMAA o cblA) de su cofactor activo, adenosilcobalamina (Adocbl), que produce una alteración del metabolismo de la cobalamina (vitamina B₁₂) (subtipos cblA, cblB, cblDv2). En función del déficit de actividad enzimática MUT, se distinguen dos subgrupos:

- mut⁰ con ausencia total de actividad, se trataría de una forma más temprana y con peor pronóstico;
- mut⁻ con actividad enzimática residual, de moderada a baja, en presencia de altas concentraciones de AdoCbl y menos grave que mut⁰ y con menos complicaciones.

Los defectos en el metabolismo de la cobalamina también se pueden manifestar como AMM combinada con homocistinuria (subtipos cblC, cblD, cblF y cblJ). La AMM combinada con homocistinuria se caracteriza por la elevación plasmática de homocisteína y la disminución de los niveles de las coenzimas adenosilcobalamina (AdoCbl) y metilcobalamina (MeCbl), que son

causados por otro tipo de trastornos del metabolismo de la vitamina B₁₂. Existen otras formas de AMM producidas por un déficit del enzima metilmalonil-CoA epimerasa, por depleción del mtDNA o por defectos del receptor de la transcobalamina (1, 12, 13).

El inicio y presentación de los síntomas es muy variable (agudo, crónico o intermitente), y oscila desde el periodo neonatal hasta la edad adulta. Existen tres formas de la enfermedad:

- Forma neonatal grave: con descompensaciones metabólicas agudas, que incluyen hiperamonemia y estrés neurológico. Los síntomas suelen comenzar en la primera semana de vida, tras un intervalo libre de síntomas de duración variable.
- Forma aguda, intermitente de inicio tardío: con episodios recurrentes de descompensaciones metabólicas. El inicio de los síntomas suele ser posterior al primer mes de vida y con frecuencia posterior al primer año de vida.
- Forma crónica, progresiva de inicio tardío con una clínica heterogénea como hipotonía, dificultad respiratoria e retraso del desarrollo.

Los pacientes con un déficit enzimático completo debutan en los primeros días o semanas de vida con un deterioro agudo general, acidosis metabólica e hiperamonemia que, sin tratamiento, progresa al coma y la muerte. Los signos clínicos incluyen vómitos, pérdida de peso, hipoglicemia, deterioro neurológico con hipotonía, irritabilidad y letargia. Los casos de inicio tardío se pueden presentar a cualquier edad (infancia, adolescencia o edad adulta) y la clínica es muy heterogénea: insuficiencia respiratoria, síntomas neurológicos (encefalopatía progresiva, retraso del desarrollo) y alteraciones cardíacas y renales (21). Entre las principales complicaciones se encuentran la discapacidad intelectual, la nefritis túbulo-intersticial con deterioro progresivo de la función renal, alteraciones neurológicas con afectación, principalmente, de los ganglios basales, pancreatitis, retraso del crecimiento, inmunodeficiencia y atrofia del nervio óptico (1, 13). En cualquiera de las variantes pueden existir tras el diagnóstico posteriores crisis metabólicas, que suelen ser más frecuentes en la primera infancia. Los desencadenantes más habituales son las infecciones, especialmente gastrointestinales y respiratorias (13).

La AMM presenta diferentes diagnósticos, necesidades de tratamiento y pronósticos, que vienen determinados por la mutación genética específica. En la tabla 5 se presenta a modo de resumen los signos y síntomas tanto agudos como crónicos, y en la tabla 6 los genotipos responsables de la AMM conocidos actualmente.

Tabla 5. Signos, síntomas y presentación de la AMM

	Presentación aguda	Presentación crónica
Sistema nervioso	Encefalopatía aguda Convulsiones Derrame cerebral	Hipotonía Retraso del desarrollo Convulsiones Alteraciones del movimiento (distonia)
Sistema gastrointestinal	Vómitos Dificultades de alimentación	Vómitos recurrentes con cetoacidosis Pancreatitis
Sistema hematopoyético	Neutropenia Pancitopenia	Neutropenia Pancitopenia
Sistema cardíaco	Arritmias	Cardiomiopatía
Riñones		Insuficiencia renal crónica

Fuente: traducido y modificado de Forny et al (2021)

Tabla 6. Genotipos responsables de la AMM

Tipo	Subtipo	Gen (Localización)	Herencia	Inicio	Características
AMM aislada	Mut ^o	<i>MUT</i> (6p12.3)	Autosómica recesiva	Lactancia, neonatal	Déficit completo de metilmalonil-CoA mutasa Forma precoz, mal pronóstico Resistente a la vitamina B ₁₂
	Mut				Déficit parcial de metilmalonil-CoA mutasa Menor gravedad y menores complicaciones que Mut ^o Sensible a la vitamina B ₁₂
	cblA	<i>MMAA</i> (4q31.1-2)	Autosómica recesiva	Neonatal, infancia	Defecto en la conversión intracelular de la cobalamina Buen pronóstico Sensible a la vitamina B ₁₂
	cblB	<i>MMAB</i> (12q24.1)			Defecto en la conversión intracelular de la cobalamina Forma precoz, mal pronóstico Resistente a la vitamina B ₁₂
	cblDv2	<i>MMADHC</i> (2q23.2)			Defecto de la síntesis de adenosilcobalamina y de la metilcobalamina Pronóstico similar a cblA, extremadamente rara
	MCEE	MCEE	<i>MCEE</i> (2p13.3)	Autosómica recesiva	Lactancia, infancia
AMM combinada con homocistinuria	cblC	<i>MMACHC</i> (1p34.1)	Autosómica recesiva	Cualquier edad (infantil, juvenil, adulta)	Defecto combinado en la síntesis de adenosilcobalamina y metilcobalamina (tipo cblC) Forma más frecuente
	cblD	<i>MMADHC</i> (2q23.2)			Defecto combinado en la síntesis de adenosilcobalamina y metilcobalamina (tipo cblD) Extremadamente rara (<1/100.000)
	cblF	<i>LMBRD1</i> (6q13)		Infancia	Defecto combinado en la síntesis de adenosilcobalamina y metilcobalamina (tipo cblF) Extremadamente rara (<1/100.000)
	cblJ	<i>ABCD4</i> (14q24.3)		Lactancia, neonatal	Defecto combinado en la síntesis de adenosilcobalamina y metilcobalamina (tipo cblJ) Extremadamente rara (<1/100.000)
	cblX	<i>HCFC1</i> (Xq28)	Defecto combinado en la síntesis de adenosilcobalamina y metilcobalamina (tipo cblX) Ligado al cromosoma X Extremadamente rara (<1/1.000.000)		

Abreviaturas: AMM: acidemia metilmalónica; MCEE: déficit de metilmalonil-CoA epimerasa; sem: semanas
Fuente: elaboración propia

3.1.3 Diagnóstico

Diagnóstico mediante signos y síntomas clínicos

Los pacientes con deficiencia enzimática completa presentan en los primeros días o semanas de vida un deterioro agudo de su estado clínico general, caracterizado por manifestaciones gastrointestinales y neurometabólicas, acidosis metabólica e hiperamonemia, que progresa al coma

y a la muerte si no se trata. Los casos de AMM de aparición tardía pueden presentarse a cualquier edad, con un cuadro clínico más heterogéneo (22).

La clínica es inespecífica y los pacientes pueden presentar síntomas agudos, crónicos o intermitentes a cualquier edad. En la forma neonatal clásica, los síntomas aparecen a partir del segundo día de vida con un deterioro agudo del estado general, vómitos, deshidratación, pérdida de peso, alteraciones de la temperatura, afectación neurológica con hipo o hipertonia muscular, irritabilidad y letargia que eventualmente pueden llevar al coma en el caso de una presentación neonatal temprana aguda. Entre los pacientes identificados clínicamente, cerca del 30-50% de los casos con AMM aislada y el 20% de los casos de AMM combinada presentan síntomas durante la primera semana de vida (12). Estos síntomas pueden estar acompañados por hallazgos bioquímicos de acidosis metabólica, cetosis, hiperlactatemia e hiperamonemia. Tras el periodo neonatal, los síntomas varían considerablemente y afectan principalmente al sistema nervioso y a la función renal (21, 22).

Por su parte las GPC recomiendan la investigación del diagnóstico de AMM siempre que exista un deterioro cognitivo agudo o intermitente y realizar un diagnóstico diferencial cuando exista sepsis neonatal (21, 22).

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de AMM se logra mediante las pruebas bioquímicas y de laboratorio (análisis de ácidos orgánicos en orina, plasma o líquido cefalorraquídeo) que muestran un aumento del nivel de ácido metilmalónico, de 3-hidroxi-propionato y presencia de 2-metilcitrato (1, 13, 21). Los hallazgos de laboratorio incluyen acidosis metabólica y cetosis grave y persistente, elevación del balance aniónico e hiperamonemia (13, 22).

El trabajo diagnóstico se complementa con la medida del nivel de acilcarnitinas en muestra de sangre seca o plasma, donde se muestra una llamativa elevación de la propionilcarnitina (C3) y de metilmalonilcarnitina (C4DC) (21, 22). Además, la homocisteína plasmática permite diferenciar entre los distintos tipos de AMM (22). En la tabla 7 se presenta a modo de resumen las principales alteraciones bioquímicas.

Tabla 7. AMM: alteraciones bioquímicas de la AMM

Tipo	Subtipo	Plasma	Orina
AMM aislada	Mut cblA cblB	B12 (normal) ↑ Ácido metilmalónico ↑ Propionilcarnitina ↑ Metilmalonilcarnitina ↓ Carnitina	↑ Ácido metilmalónico ↑ Metilcitrato ↑ Ácido 3-hidroxipropiónico
	cblDv2	B12 (normal) ↑ Ácido metilmalónico	↑ Ácido metilmalónico
AMM combinada con homocistinuria	cblC cblD	B12 (normal) ↑ Ácido metilmalónico ↑ Homocisteína ↑ Propionilcarnitina ↑ Metilmalonilcarnitina	↑ Ácido metilmalónico ↑ Homocisteína
	cblF cblJ	B12 (normal) ↑ Ácido metilmalónico ↑ Homocisteína	↑ Ácido metilmalónico ↑ Homocisteína
	cblX	↑ Ácido metilmalónico ↑ Homocisteína	↑ Ácido metilmalónico

Fuente: tomado de AECOM (13)

La GPC elaborada por Forny y colaboradores de 2021 (21) recomienda encarecidamente la medición de ácidos orgánicos en la orina para lograr un diagnóstico precoz y confiable de AMM (Calidad de la evidencia: alta y fuerza de la recomendación: muy fuerte).

Diagnóstico diferencial

Deben considerarse y descartarse otras causas de acidosis metabólica e hiperamonemia, como trastornos del ciclo de la urea, acidemias orgánicas y trastornos de la oxidación de ácidos grasos.

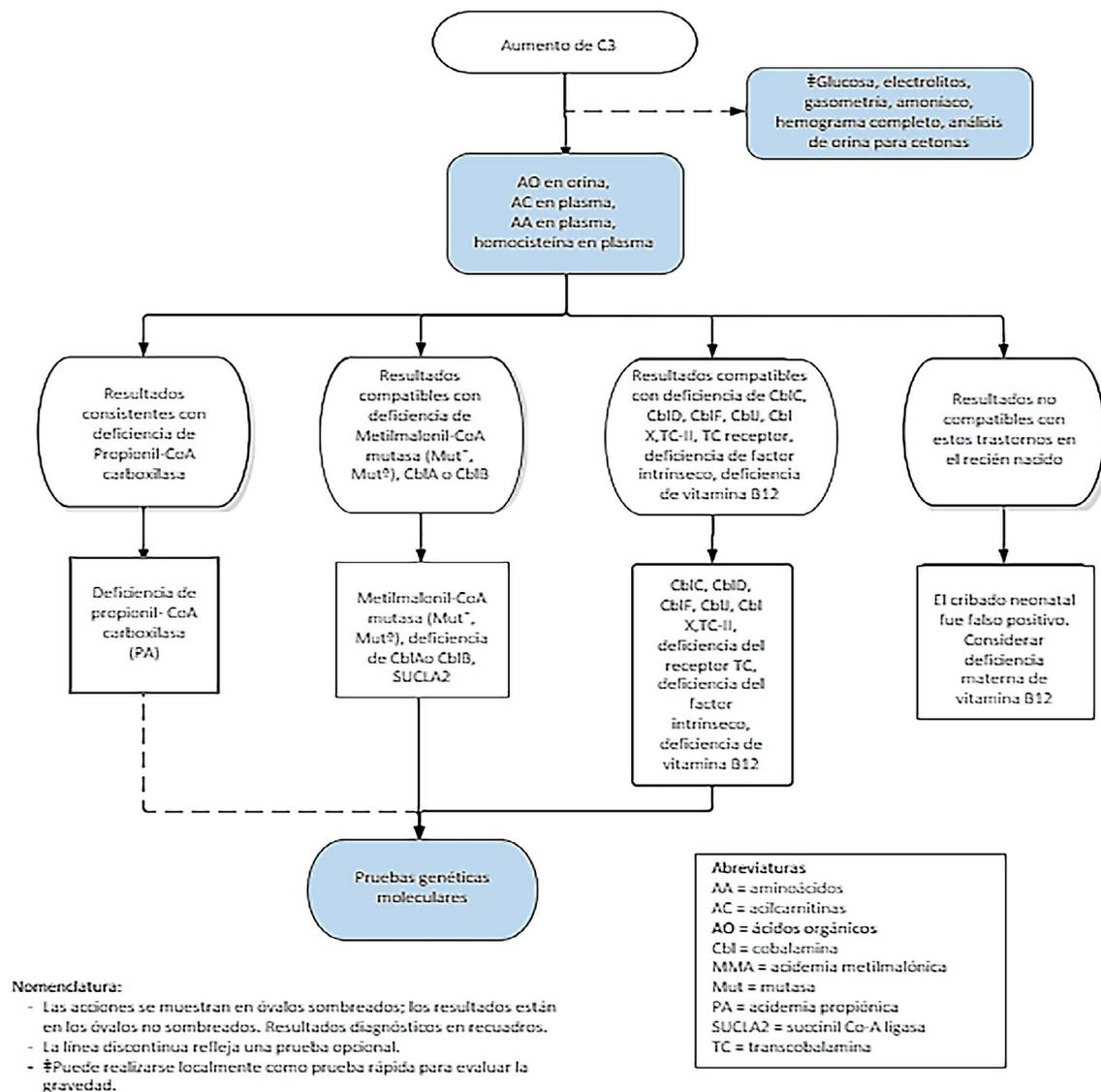
El diagnóstico clínico más común de AMM de inicio neonatal es la sepsis. Los procedimientos clínicos y analíticos estándar generalmente diferencian entre la hiperamonemia debida a errores congénitos y la debida a otras afecciones como la insuficiencia hepática. La acidosis metabólica, la elevación del lactato, la brecha aniónica y las alteraciones del metabolismo de la glucosa pueden ayudar a diferenciar la AMM de otros trastornos que se presentan con deterioro agudo y encefalopatía (22).

Se deben realizar estudios enzimáticos y/o análisis genéticos moleculares para la confirmación del diagnóstico en cualquier paciente con diagnóstico bioquímico de AMM y para la confirmación del subgrupo (21, 22). La AMM puede estar causada por defectos en cuatro genes diferentes, incluyendo MMUT (subtipos mut), MMAA (cb1A), MMAB (cb1B) y MMADHC (cb1D-MMA). Además, mutaciones específicas en MMADHC pueden dar lugar a un fenotipo combinado de AMM y homocistinuria o homocistinuria aislada (21).

Las pruebas de diagnóstico son la espectrometría de masas en tándem y la cromatografía de gases-espectrometría de masas. Se pueden utilizar pruebas de actividad enzimática en fibroblastos de la piel, ensayos complementarios y análisis genéticos para aclarar el subtipo. Es importante señalar que el diagnóstico de MMA debe confirmarse bioquímica y/o genéticamente antes de iniciar el tratamiento.

La *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) desarrolló un algoritmo para realizar el diagnóstico diferencial de las diferentes patologías que cursan con elevación de C3 (23) (figura 1).

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la acidemia malónica y propiónica: C3 elevado



Fuente: Modificado y traducido de la *American College of Medical Genetics and Genomics* (23).

Pruebas prenatales

Las pruebas prenatales en la AMM son factibles, para ello se recomienda que el caso índice haya sido confirmado bioquímicamente y/o genéticamente, y que el estado del portador de los padres haya sido confirmado mediante análisis de mutaciones (21, 22).

3.1.4 Tratamiento

El objetivo del tratamiento es alcanzar un desarrollo normal y prevenir los episodios de descompensaciones metabólicas, proporcionando al mismo tiempo una buena calidad de vida y evitando los efectos secundarios y complicaciones. Los pacientes con AMM requieren seguimiento médico de por vida con evaluaciones clínicas, nutricionales, bioquímicas, de neurodesarrollo y psicológicas, y cuyo objetivo es optimizar el desarrollo del paciente con un tratamiento dietético y farmacológico adaptado a la edad. Esto incluye la vigilancia regular de los parámetros metabólicos, junto con mediciones de la nutrición proteica y el estado nutricional general. Por tanto, es necesario un equipo médico multidisciplinar, formado por clínicos, nutricionistas y asesoramiento psicológico. Los intervalos entre las visitas deben decidirse individualmente en función de la edad, el crecimiento, la gravedad, la estabilidad metabólica y el cumplimiento de la dieta y el tratamiento (13, 24).

En términos generales, el tratamiento de la fase aguda consiste en suspender el aporte proteico, revertir el catabolismo e iniciar tratamiento detoxificador. En la AMM aislada, el tratamiento estándar incluye: L-carnitina, antibióticos (para reducir la flora intestinal), vitamina B₁₂ (para los sensibles a B₁₂), dieta baja en proteínas para reducir las altas concentraciones de metabolitos, pero asegurando los requerimientos esenciales de los precursores del ácido propiónico (isoleucina, valina, metionina y treonina), aminoácidos libres de precursores y/o suplementos de isoleucina/valina, complementos vitamínicos y de minerales. Se debe evitar el ayuno prolongado de más de 4-6 horas en los lactantes (para evitar crisis metabólicas), en especial en situaciones de enfermedades intercurrentes. En la AMM con homocistinuria no se aconseja restricción dietética y se debe administrar hidroxocobalamina (vitamina B₁₂) a dosis elevadas en administración parenteral y betaína. En el momento de estabilidad clínica, el tratamiento debe ser individualizado, según la edad del paciente, tolerancia de proteínas, estado nutricional y número de descompensaciones (13).

Otra opción de tratamiento es el trasplante (de hígado, riñón o combinado), que se valora en aquellos pacientes con descompensaciones metabólicas frecuentes que son difíciles de estabilizar con tratamiento estándar (dietético y farmacológico). En este sentido, algunos autores sugieren considerar el trasplante de hígado y/o combinado de hígado-riñón para mejorar la estabilidad metabólica de pacientes diagnosticados con AMM (recomendación de calidad baja y fuerza de la recomendación débil) (13, 21).

Terapias experimentales: trasplante de células hepáticas, trasplante de células progenitoras del hígado para restablecer la actividad enzimática del hígado por infusión de este tipo de células. También investigan nuevos enfoques terapéuticos (alternativas a las inyecciones intramusculares) (25) así como la optimización de la dosis de B₁₂ y el potencial beneficio de la administración de altas dosis de B₁₂ en el control bioquímico y clínico (daño cognitivo y visual) (26-29).

3.1.5 Pronóstico

La supervivencia de los pacientes con AMM depende de la edad de aparición y del subtipo de enfermedad. Los pacientes con AMM de inicio temprano, en particular los pacientes con mut⁰ y cblB, tienen un mayor riesgo de mortalidad.

Los pacientes con AMM aislada parecen mostrar una supervivencia a largo plazo más favorable. No obstante, el pronóstico general sigue siendo desalentador, a excepción de la variante que responde a tratamiento con vitamina B₁₂. Factores asociados con un mal pronóstico incluyen la falta de respuesta al tratamiento con vitamina B₁₂, el inicio temprano de la enfermedad, la presencia de hiperamonemia desde el inicio de los síntomas y antecedentes de crisis epilépticas. Hasta el 61% de los pacientes con AMM tipo mut⁰ y el 66% de los de tipo cblB desarrollan insuficiencia renal (12).

En cuanto a la AMM combinada, se observan complicaciones graves a pesar del tratamiento y mejoras en los parámetros metabólicos. Las secuelas neurológicas son comunes, especialmente si el tratamiento se retrasa o resulta insuficiente. Similar a la AMM aislada, la AMM combinada tardía tiene un pronóstico más favorable en comparación con las formas tempranas (12).

En pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal y tratados precozmente se observa una menor mortalidad temprana, síntomas menos graves al diagnóstico, resultados positivos en el desarrollo neurológico a corto plazo, y una disminución en la incidencia de trastornos del movimiento y de daño cerebral irreversible. A pesar de ello, persisten complicaciones y secuelas irreversibles como discapacidad intelectual (más frecuente en subtipo mut y cblA/B), nefritis tubulointerstitial con deterioro progresivo renal (más frecuente en subtipo mut⁰ y cblB), “accidente cerebrovascular metabólico”, pancreatitis (de presentación aguda o crónica), retraso del crecimiento (consecuencia de la enfermedad crónica y la malnutrición proteica), deterioro funcional de la inmunidad,

problemas óseos, insuficiencia medular, atrofia del nervio óptico (de presentación tardía), arritmias y/o miocardiopatía (dilatada o hipertrófica), así como esteatosis/fibrosis/cáncer hepático y cáncer renal (1, 30). En la AMM combinada, el tratamiento precoz, corrige las anomalías hematológicas y puede prevenir el SHU y la hidrocefalia, pero tiene poca influencia en la enfermedad ocular y un impacto poco claro en el resultado neurocognitivo.

3.2 Prueba de cribado

3.2.1 Cribado neonatal de las AMM

El cribado de las AMM se realiza mediante la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestras de sangre seca impregnada en papel, detectando concentraciones elevadas de propionilcarnitina (C3) (1, 15).

Sin embargo, la C3 no es un marcador patognomónico de las AMM, y suele ser responsable de un elevado número de resultados falsos positivos ya que la concentración de C3 en neonatos afectados y no afectados suele solaparse, especialmente en prematuros (31). Por ello, una concentración elevada de C3 no es específica de AMM y puede estar asociado a la PA, deficiencia de succinil-CoA sintetasa y deficiencia de vitamina B₁₂ neonatal y materna (12).

La introducción de ratios como propionilcarnitina/acetilcarnitina (C3/C2) y propionilcarnitina/carnitina libre (C3/C0), entre otros, aumenta la especificidad, pero no logra diferenciar entre AMM, PA y déficit de holocarboxilasa sintetasa o el déficit materno de vitamina B₁₂. También se sugiere la utilización de otros biomarcadores de primer nivel adicionales como C16:1OH (3-hidroxi palmitoleoilcarnitina) o la C17 (heptadecanpoilcarnitina) que podrían mejorar la sensibilidad de la prueba (13, 21, 32). Con el objetivo de mejorar el rendimiento y capacidad diagnóstica de la prueba, algunos programas de cribado han implementado pruebas de segundo nivel (*second tier*), donde cuantifican mediante GC-MS/MS, ácidos orgánicos urinarios [ácido metilmalónico (AMM) y ácido metilcítrico (MCA)] y homocisteína total (13, 31). Estas pruebas de segundo nivel, se aplican sobre la misma muestra de sangre seca inicial en aquellos casos que han obtenido un resultado positivo en la prueba inicial de cribado, reducen los falsos positivos y las rellamadas.

En la tabla 8 se resumen los diferentes biomarcadores utilizados para la detección y confirmación de la AMM.

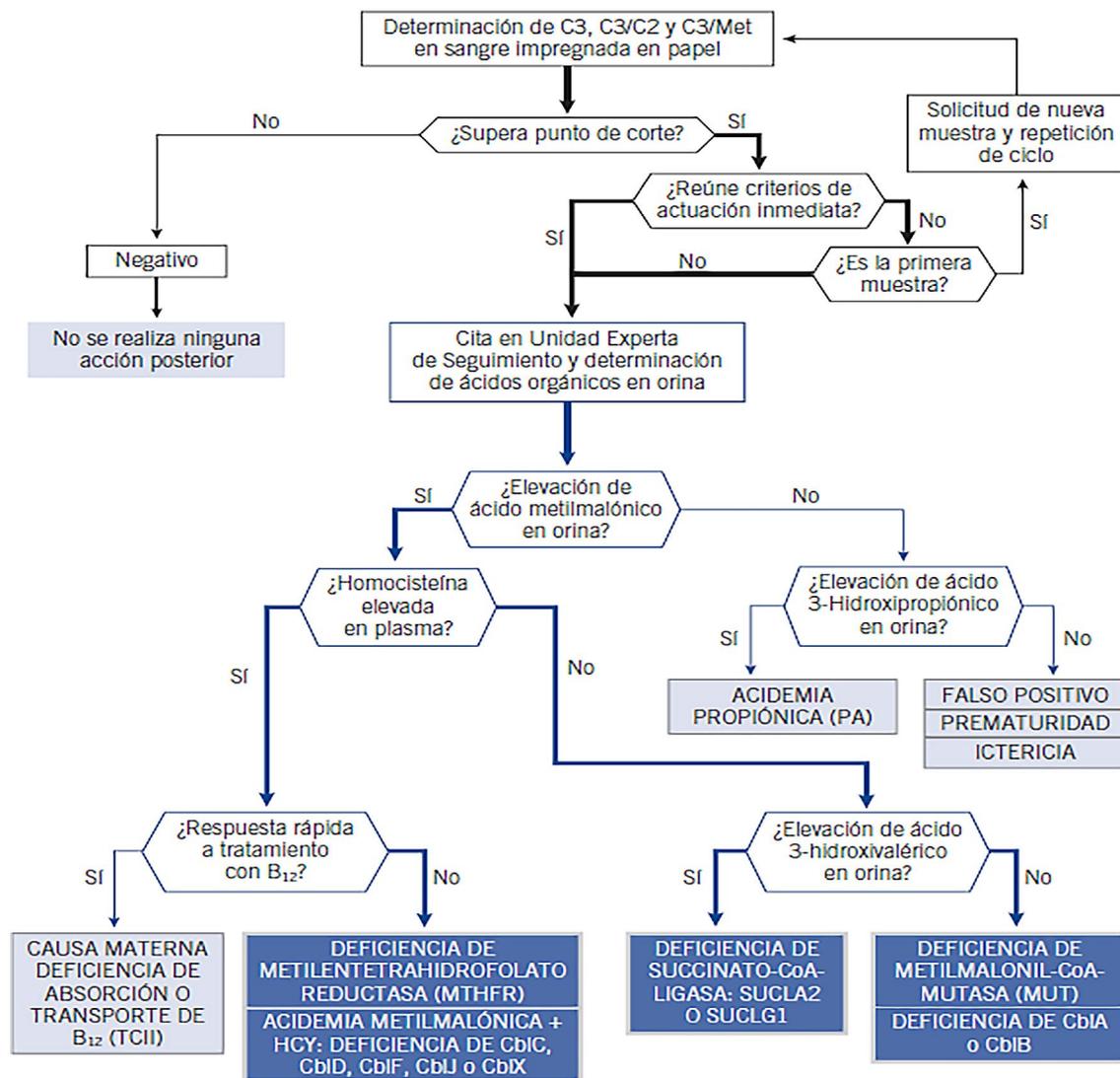
Tabla 8. Pruebas de primer nivel, segundo nivel y confirmación para la AMM

	AMM aislada (mut, cbIA, cbIB) y PA	Deficiencia MTHFR y enfermedades de la remetilación relacionados con cobalamina (cbIC, cbID, cbIE, cbIG, cbIF, cbIJ)
Prueba Primer nivel	C3 C3/C2 C3/C0 C3/C4 C3/C16 C3/Met > umbral de corte	C16:1OH C17 Metionina /Fenilalanina (Met/Phe) < umbral corte (MS/MS)
Prueba segundo nivel	Ácido metilmalónico (MMA) Ácido metilcítrico (MCA) Ácido 3OH-propionico (3-OH-PA)	Homocisteína total (tHcy) Ácido metilmalónico (MMA) Ácido 3OH-propionico (3-OH-PA) (LC-MS/MS)
Prueba confirmación	Ácidos orgánicos en orina Ác. metilmalónico en plasma y orina Test genético (MMUT, MMAA, MMAB, PCCB; PCCA)	Met, tHcy en plasma Ác. Metilmalónico en orina Estado Vit B12 en plasma Test genético (MTHFR, MMACHC, PRDX1, MMADHC, LMBRD1, ABCD4, MTRR, MTR)

Fuente: elaboración propia

Los marcadores primarios son similares para la AMM y PA: aumento de C3, de la relación C3/C2 y aumento de C17. En las AMM combinadas con homocistinuria los niveles de metionina también pueden estar disminuidos. El aumento de ácido metilmalónico en fluidos fisiológicos permite diferenciar entre AMM y PA. Los niveles de homocisteína y vitamina B₁₂ son esenciales para diferenciar los diferentes tipos de AMM. En la siguiente figura 2 se muestra el algoritmo diagnóstico desarrollado por la Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM):

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la AMM



Fuente: tomado de la Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) (13)

A nivel europeo, según los datos de la *International Society for Neonatal Screening (ISNS)* el cribado de la AMM se realiza en 12 de los 27 países de la Unión Europea: Bélgica, Dinamarca, España (algunas CC.AA.), Alemania, Estonia, Italia, Países Bajos, Austria, Polonia, Hungría, Portugal, Finlandia y Suecia (33).

En España, en 2023 la AMM estaba incluida en los programas de cribado neonatal autonómicos de 11 CC.AA. y de las dos Ciudades Autónomas: Andalucía, Aragón, Canarias, Castilla-La Mancha, Cataluña, Extremadura, Galicia, Comunidad de Madrid, Navarra, Región de Murcia, La Rioja, Ceuta y Melilla (datos proporcionados por la Unidad de Programas de Cribado del Ministerio de Sanidad).

3.3 Resultados

3.3.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

Partiendo del límite temporal del informe previo (1), la búsqueda bibliográfica realizada en octubre de 2023 en las bases de datos específicas de RS e informes de ETS, identificó, una vez eliminados los duplicados, 206 referencias. Tras la lectura de los títulos y resúmenes, se seleccionaron para su lectura a texto completo 3 RS con metanálisis, publicadas en 2022 (17) y 2019 (18, 34), siendo finalmente excluidas por no aportar información útil sobre el rendimiento o beneficios del programa de cribado.

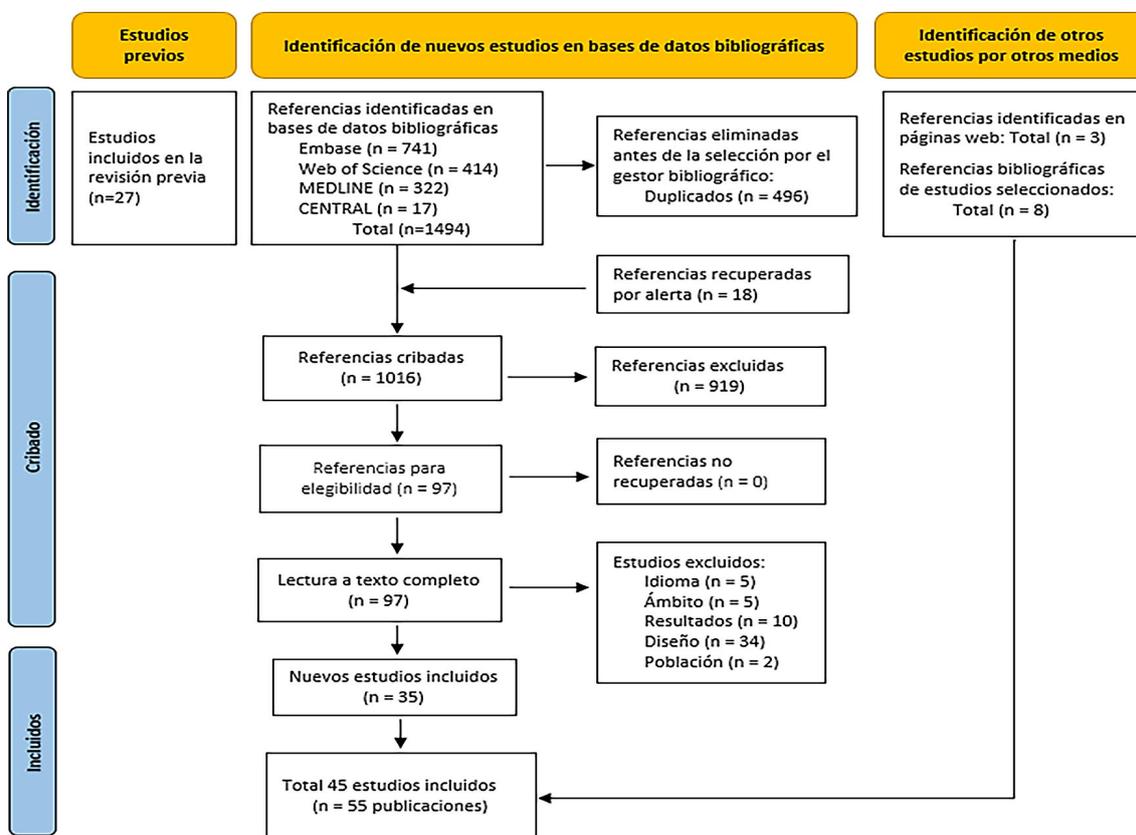
Por otra parte, la actualización de la estrategia de búsqueda utilizada en el informe previo recuperó 998 estudios primarios, una vez eliminados los duplicados. Tras realizar la lectura de los títulos y resúmenes se seleccionaron 93 para su lectura a texto completo, de los que 35 cumplieron los criterios de selección y fueron incluidos (35-68).

A través de la revisión manual de la bibliografía citada en los estudios incluidos, se identificaron 281 referencias, siendo incluidas 8 de ellas (69-76). La búsqueda manual en metabuscadores, sociedades científicas y páginas gubernamentales recuperó información de los programas oficiales europeos de Italia (77-80) y Portugal (81-86). Finalmente, las actualizaciones periódicas de la estrategia de búsqueda (última actualización: febrero 2024) recuperaron 18 estudios, 2 de ellas relevantes para los objetivos de esta revisión (87,88).

Globalmente se incluyeron 45 estudios con 55 publicaciones asociadas (43 estudios sobre rendimiento y beneficios del cribado y 3 estudios económicos).

En la figura 3 se muestra el diagrama de flujo del proceso de selección de estudios, y en el apartado de anexos se pueden consultar los estudios excluidos y las causas de exclusión.

Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios para la AMM y PA



Fuente: Prisma

3.3.1.1 Características de los estudios incluidos

La evidencia analizada procedió de 45 estudios observacionales que incluyeron más de 73 millones de RN. En el contexto de los programas de cribado, la evidencia de partida de mayor calidad son los estudios transversales (*cross-sectional studies*) o de cohortes si existe algún tipo de seguimiento. Todos los estudios y programas de cribado seleccionados fueron estudios de cohortes de base poblacional, con recogida de datos prospectiva y análisis de datos retrospectivo. Todos incluyeron en su panel de cribado la AMM y AP, excepto 4 que solo analizaron la presencia de AMM (42, 50, 56, 60).

Globalmente, 25 estudios (con 32 publicaciones asociadas) realizaron el cribado en una etapa y englobaron el 79,3% del total de RN, 12 estudios (21 publicaciones) aplicaron una prueba de segundo nivel (20,7% del total de RN) y dos incluyeron una fase piloto en la que realizaban el cribado en una etapa y posteriormente implementaban una prueba de segundo nivel (39, 64). Dos estudios se centraron en valorar el beneficio del cribado en términos de eficacia del tratamiento y diagnóstico precoz (66, 67). Cinco de esas cohortes (41, 47, 53, 69, 89) se actualizaban en estudios posteriores (37, 63, 71, 90, 91) por lo que se realizó la extracción de datos de forma combinada siendo considerados como un solo programa con varias publicaciones asociadas. De la misma manera, al estar disponible el histórico de los informes anuales de los programas oficiales de Italia y Portugal, se incorporaron los datos desde la incorporación de la prueba de segundo nivel para la determinación de la AMM/PA y teniendo en cuenta el límite temporal del informe previo (2014). De esta manera, para el programa italiano se combinaron los informes anuales del período 2017-2022 y para el programa de Portugal los informes 2019-2022.

En la tabla 9 se describen las principales características de los estudios desglosadas en función del protocolo cribado.

El 88% (22/25) de los estudios que realizaron el **cribado en una etapa** procedieron de países asiáticos y de Oriente Medio, y en su mayoría fueron programas de ámbito local o regional (n=7.894.022 RN, 13,7%). Dos estudios (8%) se realizaron en España (ámbito regional, n=759.437 RN, 1,3%) y uno en EE.UU. (ámbito nacional, n=49.009.942 RN, 85%). En los países asiáticos la obtención de la muestra de sangre seca se realizó a partir de las 72 horas de vida del RN (hasta los 7 días de vida), en España y Arabia Saudí se adelantó a las primeras 24 – 72 horas y en Japón se retrasó a los 4-5 días de vida.

Los programas que aplicaron una **prueba de segundo nivel** se realizaron principalmente en Europa (75%, 9/12) y en su mayoría fueron experiencias de ámbito nacional (n=7.510.505 RN, 66,5%). Dos programas se realizaron en Asia (ámbito nacional, n=3.332.530 RN, 29,5%) y uno en EE.UU. (ámbito regional, 4%). Los programas realizados en Asia y EE.UU. realizaron la toma de muestra de sangre a partir de las primeras 24 horas de vida, mientras que la mayoría de los programas europeos la retrasaron a las primeras 48-36 horas de vida (hasta las 72 horas), excepto Portugal, que obtuvo la muestra entre las 72 horas y los 6 días de vida.

Tabla 9. Características generales de los estudios incluidos

Estudio	Ámbito	País	Periodo	Nº RN	Cobertura	Edad toma muestra	ECM
Estudios de cribado en 1 etapa (n=25 estudios)							
Hao 2024 (87)	Nacional	China	2003-2022	1.176.073	40%	72 horas – 7 días	AMM, PA
Al Qurashi 2023 (88)	Nacional	Arabia Saudí	2017-2021	16.497	100%	ni	AMM, PA
Liu 2023 (44)	Nacional	China	2016-2022	35.390	ni	ni	AMM, PA
Men 2023 (45)	Local	China	2015-2021	245.194	ni	>72 horas de vida	AMM, PA
Martin-Rivada 2022 (46, 47, 91, 92)	Regional	España	2011-2020	592.822	100%	24 – 72 horas de vida	AMM, PA
Zhou 2022 (48)	Local	China	2016-2020	94.648	ni	72 horas de vida	AMM, PA
Pajares 2021 ^a (39)	Piloto regional	España	2013-2014	166.615	ni	48 h – 7 días	AMM, PA
Tan 2021 (72)	Local	China	2012-2020	111.986	50%	>72 horas de vida	AMM, PA
Zang 2021 (49)	Local	China	2014-2029	146.152	ni	>72 horas de vida	AMM, PA
Ma 2020 (50)	Local	China	2015-2018	50.112	100%	72 horas – 7 días	AMM
Mohamed 2020 (51)	Local	Arabia Saudí	2012-2017	56.632	100%	24 horas de vida	AMM, PA
Yang C 2020 (70, 71) Guo 2018 (53)	Local	China	2014-2018	514.234	90,32%	72 horas – 7 días	AMM, PA
Yang N 2020 (52)	Regional	China	2014-2019	58.651	ni	>72 horas de vida	AMM, PA
Lin 2019 (54)	Nacional	China	2014-2018	364.545	ni	72 horas – 7 días	AMM, PA
Yang y 2019 (74) Wang 2019 (55)	Regional	China	2014-2018	536.008	ni	>72 horas de vida	AMM, PA
Zhou 2019 (56)	Local	China	2015-2017	236.368	ni	ni	AMM
Shibata 2018 (57)	Nacional	Japón	1997-2015	3.360.000	>99,9%	4 - 5 días de vida	AMM, PA
Alfadhel 2017 (58)	Nacional	Arabia Saudí	2005-2012	775.000	35%	24 horas de vida	AMM, PA
Alratrout 2017 (59)	Piloto nacional	Arabia Saudí	2013-2017	199.143	ni	24 horas – 5 días	AMM, PA
Al-Jasmi 2016 (63) Al Hosani 2014 (69)	Nacional	Emiratos Árabes	2011-2014	136.049	>95%	≥48 horas de vida	AMM, PA
Han 2016 (60)	Local	China	2011-2014	35.291	ni	ni	AMM
Hassan 2016 (61)	Piloto	Egipto	2008	25.276	ni	72 horas – 7 días	AMM, PA
Yunus 2016 (62)	Piloto	Malasia	2006-2008	29.160	ni	24 horas – 7 días	AMM, PA
Lim 2014 ^b (64)	Piloto nacional	Singapur	2006-2010	61.613	71%	>24 horas de vida	AMM, PA
Therrell 2014 (65)	Nacional	EE. UU.	2001-2011	49.009.942	ni	ni	AMM, PA
Estudios de cribado en 2 etapas (n=12 estudios)							
Maier 2023 (35)	Nacional	Alemania	2010-2020	1.777.264	≈99%	36 – 72 horas de vida	AMM, PA
Schanbel 2023 (36)	Piloto	Alemania	2016-2022	548.707	62,3%	36 – 72 horas de vida	AMM, PA
Tangeraaas 2023 (41, 90)	Nacional	Noruega	2012-2021	552.970	≈100%	48 – 72 horas de vida	AMM, PA
Held 2022 ^c (37, 89, 93)	Estatad	EE. UU.	2013-2019	458.139	ni	24 – 72 horas de vida	AMM, PA
NBS Portugal (81-86)	Nacional	Portugal	2017-2022	508.480	99,8%	72 horas – 6 días	AMM, PA
Ruoppolo 2022 (38, 77-80)	Nacional	Italia	2019-2022	1.607.855	≈100%	48 – 72 horas de vida	AMM, PA
Pajares 2021 ^a (39)	Regional	España	2015-2018	258.637	ni	48 h – 7 días	AMM, PA
Sorensen 2020 (40)	Nacional	Suecia	2010-2019	1.000.334	>99,5%	>48 horas de vida	AMM, PA
Weiss 2020 (42)	Piloto	Alemania	2011-2018	1.195.850	ni	36 – 72 horas de vida	AMM
Chu 2019 (43)	Nacional	Taiwán	2000-2016	3.155.263	ni	ni	AMM, PA
Messina 2018 (73)	Regional	Sicilia	2011-2017	60.408	ni	36 – 72 horas de vida	AMM, PA
Lim 2014 ^b (64)	Nacional	Singapur	2010-2014	177.267	71%	>24 horas de vida	AMM, PA

Abreviaturas: RN: recién nacidos, ECM: errores congénitos de metabolitos. Ni: no informado, AMM: aciduria metilmalónica, PA: aciduria propiónica.

a: entre 2013-2014 realiza el cribado en 1 etapa y a partir de 2015 aplica prueba de segundo nivel.

b: incluye una fase piloto (2006-2010) donde realiza el cribado en 1 etapa y una fase de implementación (2010-2014) donde aplica prueba de segundo nivel.

c: la implementación de la prueba de segundo nivel se realiza a partir de 2018.

Fuente: elaboración propia.

3.3.1.2 Tasa de participación

El 44% (11/25) de los programas que realizaron el **cribado en una etapa** aportaron información sobre la tasa de participación. La mayoría se realizaron en países asiáticos y de Oriente Medio, observando una gran variabilidad entre los estudios y con independencia del ámbito del programa (nacional/local/regional). En tres programas (China y Arabia Saudí) la cobertura osciló entre el 35% y el 50% (58, 72, 87), en otros tres (China y Singapur) osciló entre el 71% (64) y el 90%-95% (53, 63, 69-71) y en 5 fue próxima al 100% (46, 47, 50, 51, 57, 88, 91, 92). El resto de programas no aportó información.

Entre los programas que realizaron el **cribado en dos etapas**, cinco informaron de una cobertura próxima al 100%, todos se realizaron en Europa y fueron de ámbito nacional (35, 38, 40, 41, 77-86, 90). En dos programas (Alemania y Singapur) la cobertura osciló entre el 62% (36) y el 71% (64) y el resto no aportó información (datos procedentes de 7 estudios, 58%).

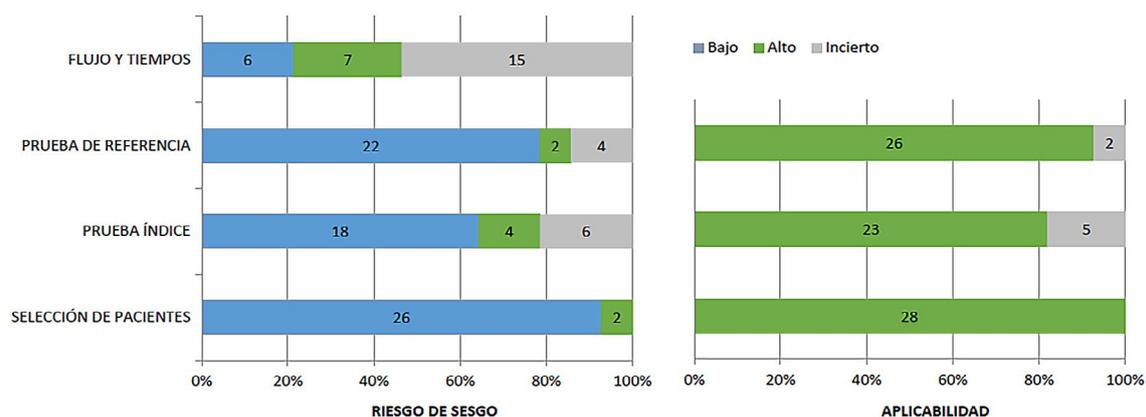
3.3.1.3 Calidad y aplicabilidad de la evidencia

La calidad de los estudios se valoró con la herramienta QUADAS-2 para estudios de eficacia diagnóstica y sus resultados se presentan en función de la estrategia de cribado utilizada.

El riesgo de sesgo de la mayoría de los programas que realizaron el **cribado en una etapa** fue bajo, especialmente en los dominios selección de pacientes y prueba de referencia. Esto se debe a que se excluyeron los programas de cribado selectivo, y tan solo 2 estudios excluyeron específicamente a los RN prematuros (≤ 23 semanas de gestación) razón por la que se bajó su calidad. Con respecto a la prueba de referencia (prueba de confirmación), debería estimarse un riesgo de sesgo alto, ya que el resultado de la prueba índice (prueba de cribado) no es cegado. Sin embargo, al tratarse de un proceso de cribado poblacional, cuyo objetivo es la detección precoz, la prueba de referencia solo se realiza en los casos sospechosos, es decir, en aquellos que han obtenido un resultado positivo en la prueba índice, por lo que ésta no puede ser cegada. Por esta razón, no se redujo la calidad; sin embargo, aquellos programas que no realizaron un análisis genético como parte del proceso de confirmación diagnóstica (solo análisis bioquímico) fueron penalizados. Finalmente, se redujo la calidad en los dominios flujo y cronograma y prueba índice, por las pérdidas de pacientes o por no aportar suficiente información sobre los umbrales de corte y/o el algoritmo de cribado para poder realizar la valoración. La aplicabilidad de los estudios fue en general alta, y se bajó la calidad en la prueba índice y de referencia por no informar del proceso de cribado y clasificación de las muestras o por modificar los umbrales de positividad a lo largo de la realización del estudio.

En la figura 4 se muestra la representación gráfica del riesgo de sesgo y aplicabilidad de los estudios que realizaron el cribado en 1 etapa.

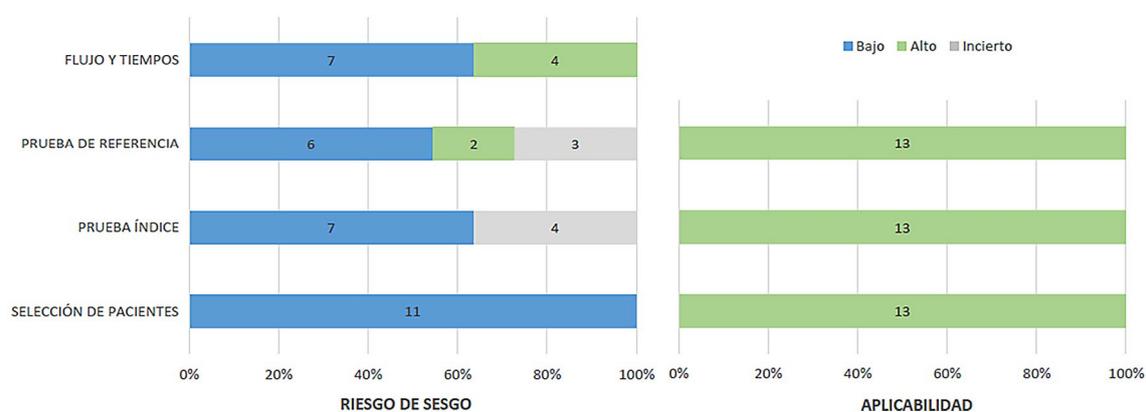
Figura 4. Riesgo de sesgo de los estudios de cribado en una etapa



En los programas que realizaron el **cribado en dos etapas** el riesgo de sesgo del dominio selección de pacientes fue bajo en todos los programas, ya que, a diferencia del caso anterior, ninguno realizó exclusiones inapropiadas. Con respecto a la prueba índice, el riesgo de sesgo se consideró incierto en aquellos estudios que no aportaron información completa sobre los umbrales de corte, algoritmo de cribado o que emplearon diferentes puntos de corte en los centros participantes. La prueba de referencia tampoco se penalizó por no ser cegada, pero si se bajó la calidad en aquellos estudios que no informaron sobre el proceso de confirmación o que no realizaron análisis molecular y/o genético. Finalmente, el dominio flujo y cronograma fue el que presentó el mayor riesgo de sesgo, principalmente debido a la ausencia de información sobre las posibles pérdidas, tanto en la rellamada como en el proceso de confirmación.

En la figura 5 se muestra la representación gráfica del riesgo de sesgo y aplicabilidad de los programas que realizaron el cribado en dos etapas.

Figura 5. Riesgo de sesgo de los estudios de cribado en dos etapas



3.3.2 Resultados clínicos de los estudios

En términos generales, los estudios que realizaron el cribado en una etapa presentaron información menos exhaustiva y completa comparado con los programas que realizaron el cribado en 2 etapas. En este sentido, el 36% de los programas de cribado en 1 etapa (9/25) solo informaron sobre una variable, la tasa de detección (44, 48, 50, 53, 54, 59, 65, 70, 71, 87, 88).

Globalmente, todos los estudios registraron la tasa de detección al nacimiento, y del resto de variables relacionadas con el rendimiento diagnóstico de la prueba: 8 programas de cribado en dos etapas y 4 programas de cribado en 1 etapa aportaron información completa. En términos de mortalidad, se consideró la información aportada por 18 estudios (10 programas 1 etapa y 8 programas de cribado en 2 etapas). Para valorar los potenciales daños del cribado derivados de los FP y FN, se consideró la información procedente de 12 estudios y tres estudios aportaron cierta información para valorar el sobrediagnóstico. La información relativa a los beneficios del cribado fue heterogénea e incluyó la aceptabilidad, el estado clínico de los casos detectados en el momento del diagnóstico, el pronóstico, la eficacia del tratamiento y la calidad de vida. En la tabla 10 se muestra a modo de resumen las variables de resultado analizadas por los estudios incluidos.

Tabla 10. Variables de resultado analizadas por los estudios incluidos

Estudio	Rendimiento diagnóstico				Mortalidad	Daños del cribado		Beneficios cribado Aceptabilidad QoL, estado clínico dgto, pronóstico
	Tasa detección	Sen	Esp	VPP, VPN		Consecuencias FP y FN	Sobrediagnóstico	
Liang 2023 (67)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-/x
Bourque 2021 (66)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	x
Estudios de cribado en 1 etapa (n=25)								
Hao 2024 (87)	x	-	-	-	-	-	-	-
Al Qurashi 2023 (88)	x	-	-	-	x	-	-	-
Liu 2023 (44)	x	-	-	-	-	-	-	-
Men 2023 (45)	x	-	-	-	x	-	-	-
Martin-Rivada 2022/21 Inf Madrid 2021; Cambra 2020 (46, 47)	x	x	x	x	x	x	-	-/x
Zhou 2022 (48)	x	-	-	-	-	-	-	-
Pajares 2021 (39)	x	x	x	x	x	x	-	-/x
Tan 2021 (72)	x	-	-	-	-	-	x	-/x
Zhang 2021 (49)	x	x	-	-	x	x	-	-/x
Ma 2020 (50)	x	-	-	-	-	-	-	-
Mohamed 2020 (51)	x	-	-	-	-	-	-	-/x
Yang C 2020/18 Guo 2018 (53, 71)	x	-	-	-	-	-	-	-
Yang N 2020 (52)	x	-	-	-	x	-	-	-/x
Lin 2019 (54)	x	-	-	-	-	-	-	-
Yang Y 2019 Wang 2019 (55, 74)	x	-	-	-	x	-	-	-
Zhou 2019 (56)	x	-	-	x	x	-	-	-/x
Shibata 2018 (57)	x	-	-	-	-	-	x	-/x
Alfadhel 2017 (58)	x	x	-	-	-	x	-	-
Alratout 2017 (59)	x	-	-	-	-	-	-	-
Al-Jasmi 2016 (63) Al Hosani 2014 (69)	x	-	-	-	x	-	-	-/x
Han 2016 (60)	x	-	-	-	x	-	-	-/x
Hassan 2016 (61)	x	x	-	-	-	-	x	-
Yunus 2016 (62)	x	x	x	x	-	-	-	-
Lim 2014 (64)	x	x	x	x	-	x	-	-
Therrell 2014 (65)	x	-	-	-	-	-	-	-
Estudios de cribado en 2 etapas (n=12)								
Maier 2023 (35)	x	x	x	x	x	x	-	-/x
Schnabel 2023 (36)	x	x	x	x	x	-	-	-/x
Tangeraas 2023/20 (41, 90)	x	x	x	x	x	x	-	-/x
Held 2022 (37)	x	x	x	x	-	x	-	-
NBS Portugal 2020 (81-86)	x	x	-	-	x	-	-	-/x
Ruoppolo 2022 SIMMESEN (38)	x	x	-	-	-	x	-	-
Pajares 2021 (39)	x	x	x	x	x	x	-	-/x
Sörensen 2020 (40)	x	x	x	x	-	x	-	-
Weiss 2020 (42)	x	x	x	x	x	x	-	-/x
Chu 2019 (43)	x	-	-	-	x	-	-	-/x
Messina 2018 (73)	x	x	-	-	x	x	-	-/x
Lim 2014 (64)	x	x	x	x	-	x	-	-

Abreviaturas: x: datos notificados y evaluables; -:no proporciona información o los datos no fueron evaluables para el análisis del beneficio, Esp: especificidad; FN: falso negativo; FP: falso positivo; NA: no aplica; Sens: sensibilidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo
Fuente: elaboración propia

3.3.2.1 Tasa de detección

En la tabla 11 se resume la tasa de detección al nacimiento de la AMM, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los diferentes estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión. Indica los nuevos casos de enfermedad diagnosticados en el programa (casos positivos tras el proceso completo de cribado) y se expresa como el número de RN a los que se necesita realizar la prueba de cribado para detectar un caso de enfermedad. Se presentan los datos relativos al conjunto de AMM, y para los estudios que desglosan los resultados la tasa de detección de la AMM aislada y combinada con homocistinuria. La información sobre esta variable procedió de 36 estudios.

Para el conjunto de programas de cribado evaluados se detectaron por MS/MS un total 735 casos de AMM (incluye fenotipo aislado y combinado con homocistinuria), de los que cerca del 40% fueron de procedencia asiática y el 30% americana. Los casos detectados en España constituyeron el 3% del total. Además, se registraron 9050 sospechas que no pudieron ser confirmadas por pérdida en la rellamada (9022; 99,7%) o por fallecer antes de la prueba de confirmación (28; 0,3%).

A nivel mundial se estima una tasa de detección para la AMM de 1 caso por cada 81.734 nacimientos (1,2/100.000 RN), acorde a la mostrada en el informe previo (1,15 casos por cada 100.000 RN) e igualmente variable en función del área geográfica. La mayor tasa de detección se registró en Oriente Medio, 5 veces superior a la mundial que duplicó y cuadruplicó las tasas registradas en Asia y Europa y que contrasta con la obtenida en América, la menor de todas y aproximadamente la mitad de la mundial.

En Europa, la tasa global de detección fue de 1 caso por cada 81.734 nacimientos (1,2/100.000 RN), mostrando ciertas diferencias entre los estudios que oscilaron entre 4,7 casos por 100.000 en Italia y 0,50 casos por 100.000 RN en Alemania.

En función del fenotipo, cerca del 64% de los programas incluidos (23/36) informaron sobre el fenotipo. Globalmente, el 64% de los casos detectados fueron formas de AMM aislada (mayoritariamente tipo mut) y el 36% de AMM combinada con homocistinuria (principalmente cblC), siendo las tasas de detección de 5 y 3 casos por cada 10.000 neonatos respectivamente. En función del área geográfica, en América se detecta con mayor frecuencia la AMM aislada (0,45 vs 0,01/100.000), en Asia la tasa de detección de la AMM combinada con homocistinuria casi duplica la tasa de detección de las formas aisladas (1,39 vs 0,89/100.000) y en Europa las tasas de detección fueron similares (0,6/100.000 RN). Todos los estudios y programas de cribado procedentes de Oriente Medio (n=5) y 7 de los 17 programas de procedencia asiática (41%) no informaron sobre el fenotipo de los casos detectados.

En lo que se refiere a España, en base a los datos notificados en el SICN por las CC.AA. y CiA, en 2019 la tasa de detección fue de 1 caso por cada 37.295 RN [5 casos de AMM procedentes de Aragón (2), Galicia (2) y Melilla (1)] (1:37.295 RN), y en 2021 se redujo a 1 caso por cada 54.753 RN (20). En función del fenotipo, y en base a los datos disponibles, en Cataluña se detectaron más casos de AMM aislada (39) y en la Comunidad de Madrid mayor número de casos de AMM combinada (46, 47, 91, 92).

Tabla 11. AMM: número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento

ESTUDIO	LUGAR	PERIODO	POBLACIÓN CRIBADA	AMM GLOBAL			AMM AISLADA (mut, cbl A/B)			AMM COMBINADA (cbl C/D)		
				Nº CASOS	TASA DE DETECCIÓN	TASA POR 100.000 RN	Nº CASOS	TASA DE DETECCIÓN	TASA POR 100.000 RN	Nº CASOS	TASA DE DETECCIÓN	TASA POR 100.000 RN
Europa												
Maier 2023 (35)	Alemania NBS (Hanover, Heidelberg y Munich)	2010-2020	1.777.264	16	1:111.079	0,90	12	1:148.105	0,62	4	1:444.316	0,23
Schnabel 2023 (36)	Alemania (Heidelberg)	2016-2022	548.707	6	1:91.451	1,09	5	1:109.741	0,91	1	1:548.707	0,18
Tangeraas 2023/20 (41, 90)	Noruega (Oslo)	2012-2021	552.970	5	1:110.594	0,90	4	1:138.242	0,72	1	1:522.970	0,18
NBS Austria 2022	Austria (Viena)	2016-2021	519.778	3	1:173.259	0,58	ni	-	-	ni	-	-
Ruoppolo (37); SIMMESN 2022/19 (77-80)	Italia (NBS Nacional)	2019-2022	1.607.921	75	1:21.439	4,66	29	1:55.445	1,80	46	1:34.955	2,86
Pajares 2021 (39)	España (Cataluña)	2013-2018	258.637	11	1:36.659	2,72	7	1:57.607	1,73	4	1:100.813	0,99
NBS Portugal 2020 (81-86)	Portugal (NBS Nacional)	2017-2022	508.480	7	1:72.640	1,38	4	1:127.120	0,78	3	1:169.494	0,59
Sörensen 2020 (40)	Suecia (NBS Nacional)	2010-2019	1.000.334	8	1:125.042	0,80	5	1:200.067	0,50	3	1:333.445	0,30
Weiss 2020 (42)	Alemania (Bavaria, Munich, Erlangen)	2011-2018	1.195.850	6	1:199.308	0,50	4	1:298.962	0,33	2	1:597.925	0,17
Martin-Rivada 2021/22 (46, 47); Cambra (91, 92)	España (Madrid)	2011-2020	592.822	11	1:53.893	1,85	4	1:148.205	0,67	7	1:84.689	1,18
Messina 2018 (73)	Italia (Catania)	2011-2017	60.408	2	1:30.204	3,31	0	-	-	2	1:30.204	3,31
TOTAL Europa			12.260.174	150	1:81.734	1,22	74	1:165.678	0,60	73	1:167.947	0,60

Asia												
Hao 2024 (87)	China (Shanghái)	2003-2022	1.176.073	56	1:21.001	4,76	21	1:56.003	1,79	35	1:33.602	2,98
Liu 2023 (44)	China (Rizhao) (Shandong)	2016-2022	35.390	3	1:11797	8,47	2	1:17.695	5,65	1	1:35.390	2,82
Men 2023 (45)	China (Lianyungang, provincia Jiangsu)	2015-2021	245.194	9	1:27244	3,67	ni	-	-	ni	-	-
Zhou 2022 (48)	China (Shaiyang)	2016-2020	94.648	1	1:94648	1,05	0	-	-	1	1:94648	1,05
Tan 2021 (72)	China (Liuzhou)	2012-2020	111.986	1	1:111.986	0,89	ni	-	-	ni	-	-
Zang 2021 (49)	China (Xí'an, provincia Shaanxi)	2014-2019	146.152	21	1:6.960	14,4	11	1:13.286	7,53	10	1:14.615	6,84
Ma 2020 (50)	China (Xinxiang)	2015-2018	50.112	8	1:6.264	15,96	ni	-	-	ni	-	-
Yang N 2020 (52)	China (Beijing)	2014-2019	58.651	7	1:8.379	11,9	2	1:29.326	3,41	5	1:11.730	8,53
Yang C (70, 71) 2020/2018; Guo 2018 (53)	China (Jining, provincia Shandong)	2014-2018	514.234	92	1:5.589	17,89	24	1:21.426	4,67	68	1:7.562	1,3
Chu 2019 (43)	Taiwán	2000-2016	3.155.263	27	1:116.862	0,86	27	1:116.862	0,86	0	-	-
Lin 2019 (54)	China (Quanzhou, provincia Fujian)	2014-2018	364.545	3	1:121.515	0,82	ni	-	-	ni	-	-
Yang Y 2019 (74); Wang 2019 (55)	China (Changzhou, Lianyungang y Nanjing, provincia Jiangsu)	2014-2018	536.008	15	1:35.734	2,78	ni	-	-	ni	-	-
Zhou 2019 (56)	China (Xuzhou, provincia Jiangsu)	2015-2017	236.368	14	1:16.883	5,92	3	1:78.789	1,27	11	1:21.488	4,65
Shibata 2018 (57)	Japón (NBS Nacional)	1997-2015	3.360.000	28	1:120.000	0,83	ni	-	-	ni	-	-
Han 2016 (60)	China (Provincia Shandong)	2011-2014	35.291	ni	-	-	ni	-	-	9	1:3.920	25,5
Yunus 2016 (62)	Malasia	2006-2008	29.160	2	1:14.580	6,85	ni	-	-	ni	-	-
Lim 2014 (64)	Singapur	2006-2014	177.267	5	1:35.454	2,82	2	1:88.634	1,15	3	1:59.089	1,69
TOTAL Asia			10.322.677	292	1:35.351	2,83	92	1:112.203	0,89	143	1:72.186	1,39

Oriente Medio												
Al Qurashi 2023 (88)	Arabia Saudí (Jeddah)	2017-2021	16.497	2	1:8.248	12,12	ni	-	-	ni	-	-
Mohamed 2020 (51)	Arabia Saudí (Ryadh)	2012-2017	56.632	3	1:18.877	5,30	ni	-	-	ni	-	-
Alfadhel 2017 (58)	Arabia Saudí (NBS nacional)	2005-2012	775.000	50	1:15.500	6,45	ni	-	-	ni	-	-
Alratrout 2017 (59)	Arabia Saudí (Dammam)	2013-2017	199.143	9	1: 22.127	4,52	ni	-	-	ni	-	-
Al-Jasmi 2016 (63) Al Hosani 2014 (69)	Emiratos Árabes Unidos (Abu Dabi)	2011-2014	136.049	2	1:68.025	1,47						
Hassan 2016 (61)	Egipto (Cairo)	2008	25.276	2	1:12.638	7,91	ni	-	-	ni	-	-
TOTAL Oriente Medio			1.208.597	68	1:17.773	5,63	ni			ni		
América												
Held 2022 (37)	EE. UU. (Wisconsin)	2013-2019	458.139	9	1: 50.904	1,96	5	1:91.628	1,09	4	1:114.535	0,87
Therrell 2014 (65)	EE. UU. (51 estados)	2001-2011	49.009.942	216	1:226.898	0,44	216	1:226.898	0,44	ni	-	-
TOTAL América			49.468.081	225	1:219.858	0,45	221	1:223.837	0,45	4	1:12.367.020	0,01
TOTAL Mundial			73.259.529	735	1:99.673	1,00	387	1:189.301	0,53	220	1:332.998	0,30
Abreviaturas: AMM: academia metilmalónica, RN: recién nacidos Fuente: elaboración propia												

Discusión

Los resultados obtenidos son acordes a la literatura y a los registrados en el informe previo (1, 94). Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos resultados son aproximados, considerando que proceden de un número reducido de centros, que existen resultados no publicados de otros programas o que éstos, han sido publicados en el contexto de congresos o reuniones científicas, y de que la cobertura poblacional en algunos estudios no fue del 100%. Además, hay que tener en cuenta el posible solapamiento que existe entre los estudios de algunos países y del hecho de que en algunos estudios no está claro si incluyen solo casos de AMM aislada, AMM combinada con homocistinuria por trastornos en el metabolismo de cobalamina y otras formas de AMM.

3.3.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba

La información relativa a la sensibilidad de la prueba procedió de 17 estudios: 7 programas de cribado en 1 etapa y 10 programas de cribado en dos etapas. En la tabla 12 se muestran los valores de sensibilidad y especificidad de los estudios que proporcionaron información al respecto.

En los programas de cribado en 1 etapa, la sensibilidad para la AMM obtuvo valores del 100% en todos los estudios excepto en uno (39) donde se situó en el 66% debido a la detección de un falso negativo (cblC) (n=7 estudios, 1.774.303 RN). En función del fenotipo, la sensibilidad para la AMM combinada con homocistinuria (cblC) osciló entre el 50% y el 100% y para la AMM aislada (mut, cbl A/B) fue del 100%.

En los programas de cribado en 2 etapas, la sensibilidad fue próxima al 100% en la mayoría de los estudios (8/10), excepto en dos programas alemanes (35, 36) en los que se situó en el 80-90% debido a la detección de un resultado FN (AMM aislada).

En términos de especificidad se analizaron los datos de 5 programas de cribado en 1 etapa (853.151 RN) y 7 programas de cribado en 2 etapas (4.130.591 RN). La especificidad de la prueba fue próxima al 99,9% tanto en los programas de cribado de una etapa como en los que implementaron una prueba de segundo nivel. Dos programas de cribado en una etapa (62, 64) registraron una especificidad ligeramente menor, probablemente influido por los resultados falsos positivos y la reducida población cribada (29.160 y 61.313 respectivamente).

Por otra parte, dos programas modificaron su protocolo de cribado con el tiempo (39, 64). Inicialmente, en el programa de Cataluña (39) utilizaron una estrategia de cribado en 1 etapa (2013-2014) en la que identificaron un FN. Posteriormente (2015-2018), implementan una prueba de segundo nivel y reducen el umbral de corte para la C3 para evitar FN (de 4,5 a 3,5 $\mu\text{mol/L}$). Con esta estrategia mejoran la sensibilidad de la prueba y reducen ligeramente la especificidad. En el programa de cribado de Singapur (64), tras la implementación de la prueba de segundo nivel, mejoran ligeramente la especificidad de la prueba sin impactar en la sensibilidad.

Tabla 12. AMM: sensibilidad y especificidad de los programas de cribado

ESTUDIO	POBLACIÓN CRIBADA	SESN			ESP		
		GLOBAL	AISLADA	COMB	GLOBAL	AISLADA	COMB
Estudios de cribado en 1 etapa (n= 7 estudios)							
Martin-Rivada 2021/22 (46, 47); Cambra 2020 (91, 92)	592.822	100	100	100	99,97	99,97	99,97
Pajares 2021 (39)	144.580	66.60	100	50	99,97	99,99	99,99
Zhang 2021 (49)	146.152	100	100	100			
Alfadhel 2017 (58)	775.000	100					
Hassan 2016 (61)	25.276	100			99,92		
Yunus 2016 (62)	29.160	100			99,17		
Lim 2014 (64)	61.313	100	100	100	99,71	99,7	99,7
Estudios de cribado en 2 etapas (n= 10 estudios)							
Maier 2023 (35)	1.777.264	94.11	91.60	100		99,99	
Schnabel 2023 (36)	548.707	83	80	100	99,99	99,99	99,99
Held 2022 (37)	458.139	100	100	100	99,96	99,96	99,96
NBS Portugal 2022 (81-86)	508.480	100	100	100			
Pajares 2021 (39)	258.637	100	100	100	99,93	99,93	99,93
Sørensen 2020 (40)	1.000.334	100	100	100	99,98	99,98	99,98
Tangeraaas 2020 (41)	552.970	100	100	100	99,98	99,98	99,98
Messina 2018 (73)	60.408	100	100	100			
Weiss 2020 (42)	1.195.850	100	100	100	99,99	99,99	99,99
Lim 2014 (64)	115.954	100	100	100	99,96	99,97	99,96
Abreviaturas: SENs: sensibilidad, ESP: especificidad, COMB: combinada Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos							

Todos los estudios de cribado en una etapa especificaron el protocolo de toma de muestra y proceso de análisis (39, 46, 47, 49, 58, 61, 62) mostrando ciertas variaciones entre ellos. Todos los programas cuantificaron el nivel de C3 (marcador primario) y la ratio C3/C2 (secundario) pero con diferentes umbrales de corte, y además cuatro programas (39, 46, 47, 49, 56) añadieron otras ratios o marcadores secundarios (C3/16, C3/C17, C3/Met, C17, Met). En dos programas si la prueba inicial mostraba una alteración significativa, el RN se enviaba directamente a confirmación diagnóstica mientras que si estaba ligeramente alterada se obtenía una segunda muestra de sangre (rellamada) para repetir la prueba y en caso de persistir la alteración se derivaba a confirmación (44, 46, 47). En otros programas no se realizaba esta distinción, rellamando a todos los RN que obtenían un resultado positivo en la prueba inicial para repetir el análisis antes de enviarlo a confirmación (39, 45, 49, 72). Finalmente, otros programas tras el positivo inicial, reanalizaban un duplicado de la misma muestra de sangre antes de realizar una rellamada (55, 58, 62, 70, 71) o de derivar al RN a confirmación (50, 61). Solo dos programas detallaron la existencia de un protocolo para situaciones especiales como la prematuridad o el bajo peso al nacer (49, 64) donde obtenían una nueva muestra de sangre a las 2 y 4 semanas de vida.

En los programas de cribado en dos etapas, se utilizaron los mismos marcadores para la prueba inicial (C3, C3/C2 y ratios relacionadas) y para la prueba de segundo nivel cuantificaron la concentración de ácido metilmalónico (MMA) y ácido metilcátrico (MCA) y en algunos casos la homocisteína total (tHcy) y el ácido 3-hidroxi propiónico (3OH-PA), mostrando la misma variabilidad en los umbrales de positividad que en el caso anterior. En cuanto al algoritmo de cribado, tras obtener un resultado positivo en la prueba de primer nivel (C3, C3/C2 y ratios relacionadas)

se analizaba un duplicado de la misma muestra aplicando la prueba de segundo nivel y si persistía el positivo se rellamada al RN para realizar las pruebas de confirmación diagnóstica (35-37, 40, 86).

En la tabla 13 se recoge la tasa de rellamadas para el conjunto de AMM y PA, expresada como porcentaje del total de la población cribada incluida. Los estudios muestran como la implementación de una prueba de segundo nivel reduce la tasa de positividad y de rellamadas con respecto a la estrategia de cribado en una etapa (1,04% vs 0,05%). En este sentido, el programa de cribado de Portugal indicó que con la implantación del test de segundo nivel a partir de 2017 reducen a la mitad la tasa de rellamadas, pasando de una media del 0,23% entre 2014-2016 al 0,10% entre 2017-2022 (81-86), y el programa nacional sueco informa de una reducción del porcentaje de rellamadas en torno a un 68% (40). Por otra parte, el programa nacional de cribado italiano indicó que la prueba de segundo nivel para la determinación del ácido metilmalónico y homocisteína redujo de forma considerable el número de casos de AMM cblC sin aumentar las rellamadas innecesarias (38).

Hay que mencionar que el programa de Singapur (64) indicó que con la aplicación de la prueba de segundo nivel aumentaron cerca de un 3%, el número de muestras que precisaban ser analizadas de nuevo, lo que aumentó ligeramente el tiempo del resultado a 3,8 días. Esto puede ser debido a su algoritmo de cribado que fue ligeramente diferente al resto: si la 1ª prueba muestra alteración de C3 se reanaliza la muestra en un duplicado para cuantificar el nivel de MMA (2ª nivel). Además, cuando C3>9 y MMA<3 (negativo) se realiza rellamada para diagnóstico diferencial de PA.

Tabla 13. AMM y PA: tasa de rellamada (porcentaje del total de población)

ESTUDIO	POBLACIÓN CRIBADA	Positividad Test (n, %)	RELLAMADA	TASA RELLAMADA
Estudios de cribado en 1 etapa (n=18 estudios)				
Hao 2024 (87)	1.176.073	8.768 (0,74)	8.245	0,70
Al Qurashi 2024 (88)	16.494	ni	442	2,67
Liu 2023 (44)	35.390	506 (1,42)	445	1,26
Men 2023 (45)	245.194	5.415 (2,20)	5369	2,19
Martin-Rivada 2022 Cambra 2020 (46, 47, 91, 92)	592.822	ni	32	0,01
Zhou 2022 (48)	94.648	289 (0,30)	289	0,31
Pajares 2021 (39)	144.615	1710 (1,18)	1710	1,18
Tan 2021 (72)	111.986	2.464 (2,20)	2275	2,03
Zhang 2021 (49)	146.152	3.387 (2,31)	2729	1,87
Ma 2020 (50)	50.112	1149 (2,29)	1102	2,20
Yang N 2020 (52)	58.651	1547 (2,63)	1181	2,02
Lin 2019 (54)	364.545	4897 (1,34)	4809	1,31
Yang Y 2019 (74) Wang 2019 (55)	536.008	17.764 (3,31)	13.865	2,59
Zhou 2019 (56)	236.368	ni	52	0,02
Alfadhel 2017 (58)	775.000	10.097 (1,30)	5.700	0,74
Hassan 2016 (61)	25.276	ni	31	0,12
Yunus 2016 (62)	29.160	1.192 (4,08)	252	0,86
Lim 2014 (64)	61.313	667 (1,08)	487	0,80
TASA	4.699.910	59.852 (1,56)	49.015	1,04

ESTUDIO	POBLACIÓN CRIBADA	Positividad Test (n, %)	RELLAMADA	TASA RELLAMADA
Estudios de cribado en 2 etapas (n=8 estudios)				
Maier 2023 (35)	1.777.264	ni	441	0,02
Schanbel 2023 (36)	548.707	44.845 (1º test) 458 (2º test)	458	0,08
Held 2022 (37)	458.139	1.685(1º test) 167 (2º test)	167	0,04
NBS Portugal 2022 (81-83, 85, 86)	508.480	ni	518	0,10
Pajares 2021 (39)	258.637	9.889 (1º test) 720 (2º test)	629	0,24
Sörensen 2020 (40)	1.000.334	ni	165	0,02
Messina 2018 (73)	60.408	ni	196	0,32
Lim 2014 (64)	115.954	670 (1º test) 45 (2º test)	45	0,04
TASA	4.727.923	4,13% (1º test) 0,10% (2º test)	2619	0,055
Abreviaturas: ni: no informa Fuente: elaboración propia				

Discusión

Los resultados obtenidos fueron concordantes entre sí y acordes a los mostrados en la literatura (12) y en la revisión previa (1). Las diferencias observadas entre los estudios se debieron a la identificación de resultados FP y FN, que en último término dependieron del algoritmo y protocolo de cribado utilizado (marcadores, umbrales de positividad, criterios de clasificación de las muestras, etc.), así como de la edad en el momento de la toma de muestra y el manejo de situaciones especiales como la prematuridad, el bajo peso al nacer o la nutrición parenteral, entre otros.

3.3.2.3 Tasa de falsos positivos y valor predictivo positivo

Trece estudios aportaron información sobre falsos positivos, 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 y en el caso de las estrategias de cribado en dos pasos, se consideró la persistencia del resultado positivo tras la prueba de segundo nivel.

En términos generales se observa que la implantación de la prueba de segundo nivel mejora el rendimiento de la prueba, reduce de manera importante el porcentaje de FP y mejora el VPP, pasando del 4,7 al 6,8. En la tabla 14 se resume el número absoluto y porcentaje de falsos positivos en los estudios en los que los datos están disponibles.

Tabla 14. AMM: falsos positivos y valor predictivo positivo

ESTUDIO	POBLACIÓN CRIBADA	VERDADEROS POSITIVOS			FALSOS POSITIVOS			% FP	VPP		
		GLOBAL	AISLADA	COMB	GLOBAL	AISLADA	COMB		GLOBAL	AISLADA	COMB
Estudios de cribado en 1 etapa (n=5 estudios)											
Martin-Rivada 2021/22; Cambra 2020 (46, 47, 91, 92)	592.822	11	4	7	181	188	185	0,032	6,07	2,08	3,65
Pajares 2021 (39)	144.580	2	1	1	32	33	35	0,023	5,88	3,03	3,03
Zhou 2019 (56)	236.368	14	3	11	38	38	38	0,016	26,9	7,31	22,4
Yunus 2016 (62)	29.160	2	ni	ni	239	ni	ni	0,82	0,83	ni	ni
Hassan 2016 (61)	25.276	2	ni	ni	18a	ni	ni	0,071	6,31	ni	ni
Lim 2014 (64)	61.313	2	1	1	178	178	179	0,29	1,10	0,55	0,55
TOTAL	1.089.519	33	9	20	676	437	437	0,06	4,65	2,0	4,6
Estudios de cribado en 2 etapas (n=8 estudios)											
Maier 2023 (35)	1.777.264	16	12	4	ni	29	39	0,016	ni	27,5	ni
Schnabel 2023 (36)	548.707	6	5	1	17	15	2	0,003	22,7	21,0	33,3
Tangeras 2023 (41, 90)	552.970	5	4	1	61	61	61	0,011	7,57	6,15	1,61
Held 2022 (37)	458.139	9	5	4	153	153	153	0,033	5,2	3,2	2,5
Pajares 2021 (39)	258.637	8	6	2	160	162	166	0,062	4,76	3,58	1,20
Sørensen 2020 (40)	1.000.334	8	5	3	150	150	150	0,015	5,06	3,22	1,96
Weiss 2020 (42)	1.195.850	6	4	2	31	33	35	0,025	16,2	10,8	5,40
Lim 2014 (64)	115.954	3	1	2	42	44	43	0,036	6,60	2,20	4,65
TOTAL	5.907.855	61	42	19	614	647	649	0,010	6,8	6,5	2,92
Abreviaturas: COMB: combinada; FP: falsos positivos; ni: no informa; VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo. a: dato agregado de todo el programa. Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos.											

Discusión

Los resultados obtenidos fueron concordantes entre sí y acordes a los mostrados en la revisión previa (1), en cuanto a los programas de cribado en una etapa que mostraron una tasa de FP del 0,007%. Al igual que en el caso de la sensibilidad, las diferencias observadas entre los estudios se debieron principalmente a las diferencias existente en el protocolo de cribado utilizado (marcadores, umbrales de positividad, criterios de clasificación de las muestras, etc.) así como de la edad en el momento de la toma de muestra y del manejo de situaciones especiales como la prematuridad, el bajo peso al nacer o la nutrición parenteral, entre otros.

3.3.3.4 Falsos negativos y valor predictivo negativo

En los programas que realizaron el cribado en una etapa, la información procedió de 7 estudios (39, 46, 47, 49, 58, 61, 62, 64). En total cribaron más de 1.773.000 RN y registraron 1 FN procedente de un estudio (39). Este FN (subtipo cblC) se registró en el programa de cribado de Cataluña (39) antes de la implementación de la prueba de segundo nivel (2013-2014). En la segunda etapa del programa

(2015-2018), además de incluir una prueba de segundo nivel, reducen el umbral de corte para C3 (de 4,5 a 3,5 $\mu\text{mol/L}$), con lo que no registran ningún FN.

En el caso de los programas que realizaron el cribado en dos etapas, la información procedió de 11 de los 12 programas incluidos. En total se identificaron 2 FN procedentes de dos programas alemanes (35, 36)

- El primer FN se detectó tras el cribado de más de 1.777.000 RN. Se trató de un caso de AMM mut que debutó a los 3 años de vida con una crisis metabólica consecuencia de una infección (35).
- El segundo FN procedió del estudio de Schnabel (36) pero sus autores no especifican la causa.

El resto de programas de cribado en dos etapas (n=8 estudios), informaron específicamente de no registrar ningún FN durante el periodo de estudio.

En términos generales, el VPN de la prueba fue próximo al 100% en todos los estudios, tanto en los que utilizaron una estrategia de cribado en una etapa como en los que implementaron una prueba de segundo nivel. En la tabla 15 se resumen los resultados de los estudios que informaron sobre estos resultados.

Tabla 15. AMM: falsos negativos y valor predictivo negativo

ESTUDIO	POBLACIÓN CRIBADA	FALSOS NEGATIVOS	VPN		
			GLOBAL	AISLADA	COMB
Estudios de cribado en 1 etapa (n=7 estudios)					
Martin-Rivada 2021/22; (46, 47); Cambra 2020 (91, 92)	592.822	0	100	100	100
Pajares 2021 (39)	144.580	1	99,99	100	99,99
Zhang 2021 (49)	146.152	0	ni		
Alfadhel 2017 (58)	775.000	0	ni		
Hassan 2016 (61)	25.276	0	ni		
Yunus 2016 (62)	29.160	0	100		
Lim 2014 (64)	61.313	0	100	100	100
Estudios de cribado en 2 etapas (n=11 estudios)					
Maier 2023 (35)	1.777.264	1		99,99	
Schnabel 2023 (36)	548.707	1	99,9	99,9	99,9
Held 2022 (37)	458.139	0	100	100	100
NBS Portugal (81-86)	508.480	0	ni		
NBS Italia (38, 77-80)	806.770	0	ni		
Pajares 2021 (39)	258.637	0	100	100	100
Sörensen 2020 (40)	1.000.334	0	100	100	100
Tangeraas 2020 (41, 90)	552.970	0	100	100	100
Weiss 2020 (42)	1.195.850	0	100	100	100
Messina 2018 (73)	60.408	0	ni		
Lim 2014 (64)	115.954	0	100	100	100
Abreviaturas: VPN: valor predictivo negativo, ni: no informado, COMB: combinada Fuente: elaboración propia					

3.3.2.5 Sobrediagnóstico

Tres programas aportaron cierta información para realizar una valoración indirecta sobre el posible sobrediagnóstico:

- En el estudio de Tang et al (72) comparan la tasa de detección de una corte de RN sanos cribados por MS/MS con una corte de RN de alto riesgo hospitalizados. En la corte cribada la tasa de detección de la AMM y PA fue de 0,89 casos por cada 100.000 RN y en la corte hospitalizada fue de 26,8 casos por 100.000 RN.
- En el estudio de Shibata et al (57), también realizado en China, se comparó la tasa de detección de la AMM y PA mediante cribado poblacional frente al cribado selectivo, observando diferencias en función del método de cribado utilizado. Mediante cribado poblacional se detectó menor tasa de AMM comparado con el cribado selectivo (18,4% vs 50,9%), mientras que en el caso de la PA sucedió lo contrario (53,9% cribado poblacional vs 14,7% cribado selectivo). La mayor incidencia de PA identificada por cribado poblacional podría ser debida a la detección de mutaciones específicas asociadas a fenotipos medios que no suelen detectarse por cribado selectivo.
- El estudio de Hassan et al (61) aportó información sobre la detección de AMM y PA por sospecha clínica en niños de entre 1 semana de vida y 15 años de edad (3900 niños). Diagnostican 26 casos de AMM (11,1%) y 13 casos de PA (5,5%), lo que equivale a una tasa de 666,6 casos de AMM por 100.000 y de 333,3 casos de PA por 100.000RN, muy superior a la registrada por cribado poblacional (7,91casos de AMM/100.000 y 3,95 casos de PA/100.000).

En resumen, los datos apuntan a que el cribado poblacional con MS/MS no parece aumentar el número de casos diagnosticados con formas de AMM, pero sí parece asociarse con un posible sobrediagnóstico de PA.

3.3.2.6 Aceptabilidad, calidad de vida

Ninguno de los estudios incluidos aportó información directa sobre la aceptabilidad de la prueba y/o programa, por lo que ésta se determinó de forma indirecta a través de la medida de la tasa de participación y/o cobertura del programa (ver apartado 3.3.1.2).

Ninguno de los estudios incluidos aportó información sobre la calidad de vida, pero en el apartado 3.3.4 se presenta información sobre la prevención de la morbilidad.

Desde la perspectiva de los pacientes, se indica que la detección precoz de la AMM muestra una repercusión positiva en todas las áreas vitales del paciente y en el de su entorno cercano, además de beneficios a nivel social, emocional y económico: el desconocimiento del diagnóstico y empeoramiento del estado de salud aumenta las visitas a urgencias provocando estrés físico y emocional en pacientes y familiares; el manejo inadecuado de la enfermedad aumenta el riesgo de desarrollar daños, potencialmente evitables, derivados de las descompensaciones metabólicas; el conocimiento de la enfermedad y el contacto temprano con asociaciones de pacientes con experiencias similares contribuye a reducir el estrés y aumentar el conocimiento y control de la enfermedad.

3.3.3 Mortalidad

Para la variable mortalidad, 17 estudios de calidad moderada aportaron información al respecto. Para el conjunto de estudios incluidos y una población cribada de más de 10 millones de RN,

se notificaron 16 muertes en total, situando la tasa de mortalidad para la AMM fue próxima a 2 muertes por cada 1.000.000 RN cribados y la tasa de letalidad, definida como el número de muertes relacionadas con la AMM detectada en el cribado entre el número total de casos positivos detectados fue del 10,5%.

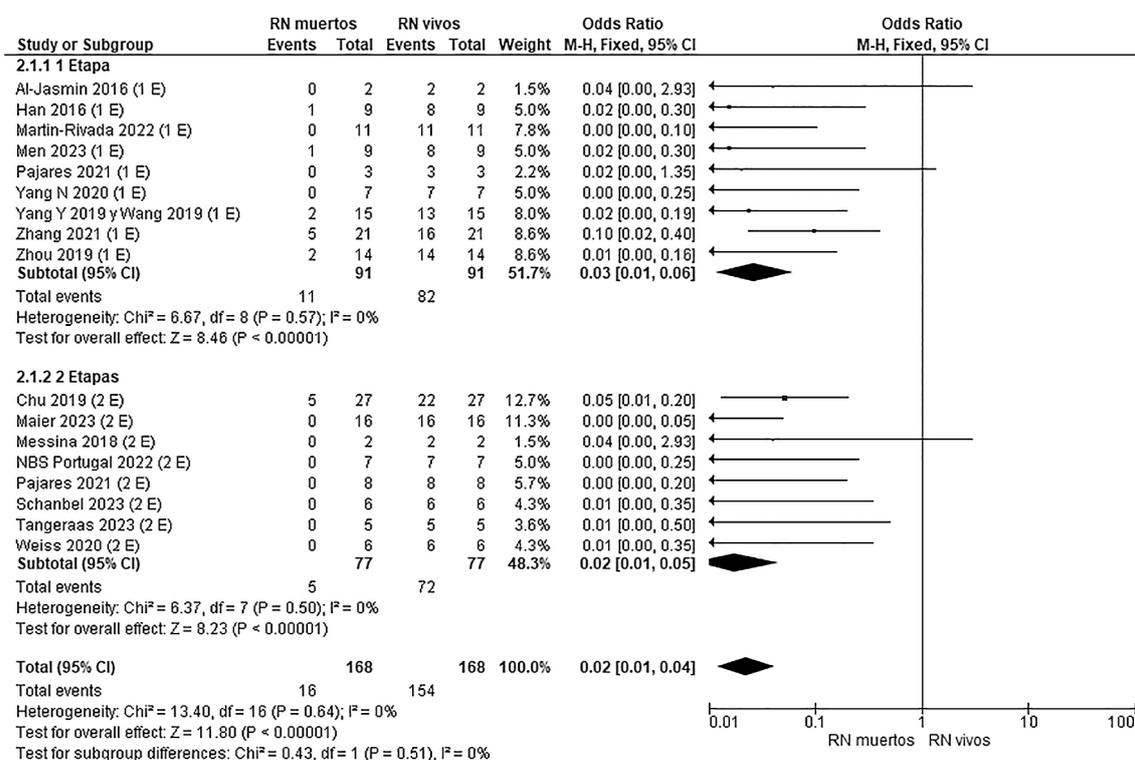
Una vez diagnosticada la enfermedad, el riesgo de morir se redujo un 98% [OR: 0,02; IC95% (0,01-0,04); Chi²= 13,40; I²=0%] (figura 6). Todas las muertes ocurren una vez diagnosticado el RN, sin embargo, con los datos disponibles no se pudo analizar si los RN fallecidos habían sido diagnosticados mediante cribado o por síntomas, por lo que no se pudo determinar el impacto del cribado sobre la mortalidad. No existen diferencias significativas entre estudios con 1 o 2 etapas.

Globalmente, el 9,5% de los RN diagnosticados con AMM fallecieron, en su mayoría (62,5%; 10/16) pasado el primer mes de vida. Un RN fallece a los 5 días de vida tras abandonar el tratamiento y en los 5 restantes se desconoce la edad de exitus. En función del fenotipo, solo se dispone de información de la mitad de los casos: 5 muertes se asociaron a un subtipo AMM aislada (62,5%, 5/8) y 3 a formas de AMM cblC (37,5%; 3/8) (tabla 16).

En función de la estrategia de cribado se observó mayor tasa de mortalidad con la estrategia de cribado en una etapa (0,52/100.000 vs 0,06/100.000), sin embargo, hay que tener en cuenta que el 62,5% de los estudios con una etapa no aportaron esta información y, por el contrario, el 66,7% de los estudios en dos etapas declaraban esta información sobre mortalidad.

Además, en el estudio de Al Qurashi et al (88) se registraron 13 muertes tras la rellamada y antes de la confirmación diagnóstica, y entre los RN con diagnóstico confirmado de cualquier metabolopatía (VP) se notificó un fallecido por sepsis fulminante, pero se desconoce si era un caso de AMM o de otra enfermedad incluida en el programa.

Figura 6. Forest Plot pacientes riesgo de morir en pacientes con diagnóstico de AMM



A continuación, en la tabla 16 se presentan los resultados de mortalidad de los estudios individuales y en la tabla 17 el perfil de evidencia GRADE de la variable mortalidad.

Tabla 16. AMM: mortalidad

Estudio	PAÍS	POBLACIÓN CRIBADA	VP	Nº FALLECIDOS	OBSERVACIONES	
Estudios de cribado en 1 etapa (n=9 estudios)						
Men 2023 (45)	China	245.194	9	1	A los 5 días de vida tras abandonar el tratamiento	
Martin-Rivada 2022 (46, 47)	España	592.822	11	0		
Pajares 2021 (39)	España	144.580	3	0		
Zang 2021 (49)	China	146.152	21	5	1 - 2 meses de vida (subtipo AMM aislada)	
Yang N 2020 (52)	China	58.651	7	0		
Yang Y 2019 (74) Wang 2019 (55)	China	536.008	15	2	1- 2 meses de vida	
Zhou 2019 (56)	China	236.368	14	2	3 meses de vida (subtipo cblC, infección que provoca crisis metabólica)	
Al-Jasmi 2016 (63) Al Hosani 2014 (69)	Emiratos Árabes	136.049	2	0		
Han 2016 (60)	China	35.291	9	1	38 días de vida (subtipo cblC, infección que provoca crisis metabólica)	
TASA		2.131.115	91	11 (12%)	1:193.738	0,52/100.000 RN
Estudios de cribado en 2 etapas (n=8 estudios)						
Maier 2023 (35)	Alemania	1.777.264	16	0		
Schanbel 2023 (36)	Alemania	548.707	6	0		
Tangeraaas 2023 (41, 90)	Noruega	552.970	5	0		
NBS Portugal (81-86)	Portugal	508.480	7	0		
Pajares 2021 ^a (39)	España	258.637	8	0		
Weiss 2020 (42)	Alemania	1.195.850	6	0		
Chu 2019 (43)	Taiwán	3.155.263	27	5	3 con trasplante hepático y 2 sin trasplante	
Messina 2018 (73)	Sicilia	60.408	2	0		
TASA		8.057.579	77	5 (6%)	1:1.611.516	0,06/100.000 RN
TASA TOTAL		10.205.191	168	16 (9,5%)	1:637.824	0,16/100.000 RN
Abreviaturas: VP: verdaderos positivos Fuente: elaboración propia						

Tabla 17. Perfil GRADE de mortalidad para RN diagnosticados de AMM

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Nº de pacientes		Efecto		Importancia	Certeza
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Mortalidad con diagnóstico de AMM	Sobreviven con diagnóstico de AMM	Relativo (95% IC)	Tasa mortalidad Tasa letalidad		
Mortalidad de RN diagnosticados con AMM												
17	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	16/168 (9,5%)	154/168 (91,7%)	OR 0,02 (0,01 a 0,04)	Tasa mortalidad 1:2.000.000 Tasa letalidad 10,5%	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza, OR: Odds Ratio. Fuente: elaboración propia en plataforma GRADEproGDT. Explicaciones: a: Se consideró el riesgo de sesgo bajo dado que el 59% de los estudios presentaban un riesgo de sesgo bajo, el 18% un riesgo dudoso y un 24% un riesgo alto. En los estudios que presentan algún tipo de sesgo este se localiza de forma mayoritaria en el ítem de flujo y tiempos.												

En resumen, los datos disponibles y la ausencia de estudios comparativos no permiten establecer conclusiones sobre el efecto del cribado sobre la mortalidad. La evidencia sugiere que una vez diagnosticada la enfermedad, el riesgo de morir se podría reducir un 98%. La tasa de mortalidad de la AMM fue próxima a 2 casos por cada 1.000.000RN y la tasa de letalidad del 10,5%.

3.3.4 Balance riesgo-beneficio

Período de latencia

De acuerdo con la información publicada en 12 programas de cribado, el 40,7% (44/108) de los casos de AMM detectados mediante cribado presentaron síntomas antes de la realización de la prueba o antes de que los resultados estuvieran disponibles. El 9% (4/44) falleció en el 1°-2° mes de vida, el 29,5% (13/44) presentó secuelas irreversibles (retraso cognitivo y del desarrollo), el 4% (2/44) presentó una evolución favorable y el 41% (18/44) sobrevivió, pero se desconoce su estado clínico.

En la tabla 18 se presentan los resultados de los estudios individuales que aportaron datos al respecto.

Tabla 18. AMM: edad de debut, diagnóstico y evolución de los RN sintomáticos

Estudio	POBLACIÓN CRIBADA	VP	RN sintomas	Edad debut	Edad diagnóstico	Evolución
Estudios de cribado en 1 etapa (n=5 estudios)						
Martin-Rivada 2022 (46, 47)	592.822	11	4	13 días vida clbA/B 11-18 días vida cblC	11,5 días vida (4,5-18,5)	Retraso cognitivo, crecimiento, visual y comportamiento (3 RN)
Zang 2021 (49)	146.152	21	7	2-3 días vida (2 RN) 6-11 días vida (5 RN)	ni	4 exitus (1°-2° mes)
Yang N 2020 (52)	58.651	7	5	2 días vida	ni	Retraso crecimiento y mental (3 RN)
Zhou 2019 (56)	236.368	14	3	3-9 días vida	10-28 días	Retraso desarrollo (2 RN)
Al-Jasmi 2016 (63); Al Hosani 2014 (69)	136.049	2	2	3-4 días vida	11-16 días	Evolución clínica favorable (2 RN)
Estudios de cribado en 2 etapas (n=7 estudios)						
Maier 2023 (35)	1.777.264	16	5	3 días vida (rango 1-8)	17 días	0 exitus, estado salud desconocido
Schanbel 2023 (36)	548.707	6	3	2-8 días vida	3-16 días	0 exitus, estado salud desconocido
Tangeraaas 2023 (41, 90)	552.970	5	2	2 días vida	6 días	0 exitus, estado salud desconocido
NBS Portugal (81-86)	508.480	7	3	Antes confirmación	10 días (9,9 – 10,9)	0 exitus, estado salud desconocido
Pajares 2021 ^a (39)	403.252	11	5	antes dgto	ni	0 exitus, estado salud desconocido
Weiss 2020 (42)	1.195.850	6	3	1,5 días y 3 – 5 días	ni	Secuelas (insuficiencia renal) y retraso desarrollo (2 RN)
Messina 2018 (73)	60.408	2	2	1° día vida	ni	Retraso desarrollo (2 RN)
TOTAL	6.216.973	108	44			

Abreviaturas: VP: verdaderos positivos, RN: recién nacidos, dgto: diagnóstico.
Fuente: elaboración propia.

En función del fenotipo se observaron resultados muy heterogéneos en cuanto a la edad de debut. En el estudio de Weiss et al (42), los 3 RN sintomáticos debutaban en distinto momento dependiendo del tipo de AMM; a las 37 horas de vida el caso de AMM mut debutó, a los 2 días de vida el AMM cblA y a los 5 días de vida el AMM cblC. En el Martín-Rivada et al (46, 47) la edad de debut de los casos de AMM cblA/B ascendió a los 13 días de vida y los de AMM cblC entre los 11 y los 18 días. En Yang et al (70, 71), 2 RN con AMM mut ingresaban en la UCI a los dos días de vida por un primer episodio de descompensación metabólica, incluso recibiendo tratamiento precoz, mientras que 4 de los 5 RN con AMM cblC presentaron evolución favorable. En Zhou et al (56) los 3 casos con AMM mut sobreviven, mientras que de los 6 RN con AMM cblC uno muere al mes de vida.

Estado de salud al diagnóstico

Para analizar el estado de salud de los RN en el momento del diagnóstico por cribado se utilizó la información de 14 estudios de calidad moderada. Se realizó un metanálisis comparando el número de RN asintomáticos vs sintomáticos en el momento del diagnóstico y se establecieron tres subgrupos: cribado en 1 etapa, en 2 etapas y estrategia desconocida ya que dos estudios se centraron en investigar el pronóstico de los pacientes con AMM y no especificaron esta información (66, 67).

El análisis global, no mostró diferencias entre los grupos, aunque presentó una tendencia ligeramente favorable al diagnóstico asintomático mediante cribado [OR:0,82; IC95% (0,59-1,14); $\text{Chi}^2=29,94$, $I^2=57\%$]. Por cada 1000 niños cribados se diagnosticarían 50 RN menos sin síntomas al diagnóstico. Hay que destacar que la heterogeneidad entre estudios fue moderada (57%), y las diferencias entre los subgrupos presentaron una heterogeneidad importante (74,7%).

El análisis por subgrupos no mostró diferencias estadísticamente significativas en los estudios de cribado en una etapa o dos etapas. Hay que tener en cuenta que los estudios de 1 etapa presentaron una heterogeneidad sustancial (61%) y los estudios en 2 etapas no presentaron heterogeneidad (0%). En el subgrupo donde se desconoce la estrategia de cribado, existieron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo asintomático [OR:0,57; IC95% (0,38-0,87); $\text{Chi}^2=5,26$; $I^2=81\%$], pero mostraron una heterogeneidad considerable y, además, solo eran dos estudios.

En la figura 7 se muestra del diagrama *forest plot* del estado de salud al diagnóstico, y en la tabla 19 se muestra el perfil de evidencia GRADE de esta variable.

Figura 7. Forest Plot del estado de salud al diagnóstico

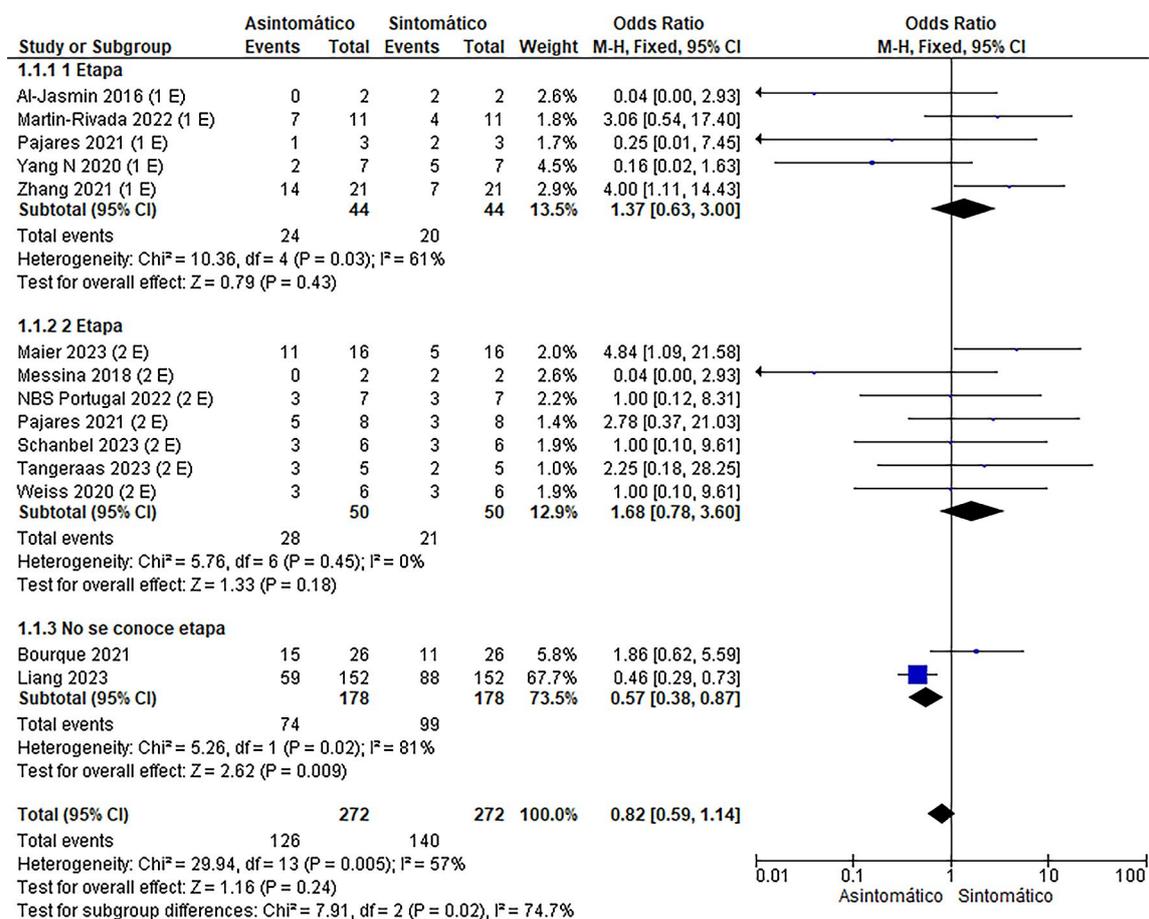


Tabla 19. Perfil GRADE de estado de salud al diagnóstico (asintomáticos vs sintomáticos)

Evaluación de certeza							Número de pacientes		Efecto		Importancia	Certeza
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Asintomáticos	Sintomáticos	Relativo (95% IC)	Absoluto		
Estado de salud al diagnóstico de RN con AMM (asintomáticos vs sintomáticos)												
14	estudios observacionales	no es serio	serio ^a	no es serio	no es serio	Ninguna	126/272 (46,3%)	140/272 (51,05%)	OR 0,82 (0,59 a 1,14)	50 menos por 1000 (de 130 menos a 33 más)	CRÍTICO	⊕⊕⊕⊕ BAJA

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza; OR: *Odds ratio*, RN: recién nacidos.
Fuente: elaboración propia mediante herramienta GRADEpro GDT.
Explicaciones:
a: Los estudios presentan una heterogeneidad moderada (57%). Con una variación alta entre los estudios que realizan el cribado en 1 etapa (61% de heterogeneidad), cribados en 2 etapas heterogeneidad nula y los dos estudios que no se conoce el tipo con una heterogeneidad del 81%.

Edad al diagnóstico

Un total de 12 estudios aportaron información sobre la **edad** de los RN en el momento del **diagnóstico**: 5 programas de una etapa (39, 46, 49, 52, 63) y 7 programas de cribado 2 etapas (35, 36, 39, 42, 73, 81-86, 90) y, además del estudio de Liang 2023 (67) que se centró en investigar el pronóstico de los pacientes con AMM y la relación genotipo-fenotipo y no indicó la estrategia de cribado utilizada durante el período de estudio (2004-2021).

Los resultados se presentaron en valores absolutos o en rangos, lo que obligó a obtener la media de los rangos para poder realizar un análisis agrupado. Para el conjunto de estudios, la media en la edad al diagnóstico fue de $13 \pm 9,2$ días (rango: 6-40 días), sin observar diferencias significativas en función de la estrategia de cribado. En los estudios con cribado en 1 etapa la media de la edad al diagnóstico fue de $17,5 \pm 11,1$ días (rango: 11-40 días) y en los realizados en 2 etapas de $9,8 \pm 43$ días (rango: 6-17 días), pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellas ($p=0,166$).

En el estudio de Zhang et al (49) se diagnostican 21 RN con AMM (11 AMM mut y 10 AMM cblC), y encuentran que 7 RN debutan antes del diagnóstico, todos con AMM aislada (tabla 18). De estos siete RN, dos debutan a los 2-3 días de vida; confirman el diagnóstico al 6º día e inician tratamiento, pero aun así uno fallece. Los 5 RN restantes debutaron entre 6º y el 11º día de vida (antes del diagnóstico del cribado), se confirman al 8º-11º día donde inician el tratamiento; aun así 3 mueren. El resto de RN diagnosticados (4 AMM mut y 10 AMM cblC) presentaron un desarrollo normal tras un seguimiento de 6 años. Martin-Rivada et al (46, 47) indicaba que la edad del inicio de los síntomas era de 13 días para la AMM aislada (cblA/B) y de 11-18 días para la AMM combinada con homocistinuria (cblC). En el caso de programas de cribado en 2 etapas podemos destacar que el estudio de Tangeraas (41, 90) que presentaba diferente edad al diagnóstico en función del método de detección: 2 días por diagnóstico clínico y 6 días por cribado. Resultados similares encontraba Schnabel et al (36) que mostraba que el diagnóstico por clínica se realizaba antes que por cribado (3-9 días vs 4-16 días, respectivamente).

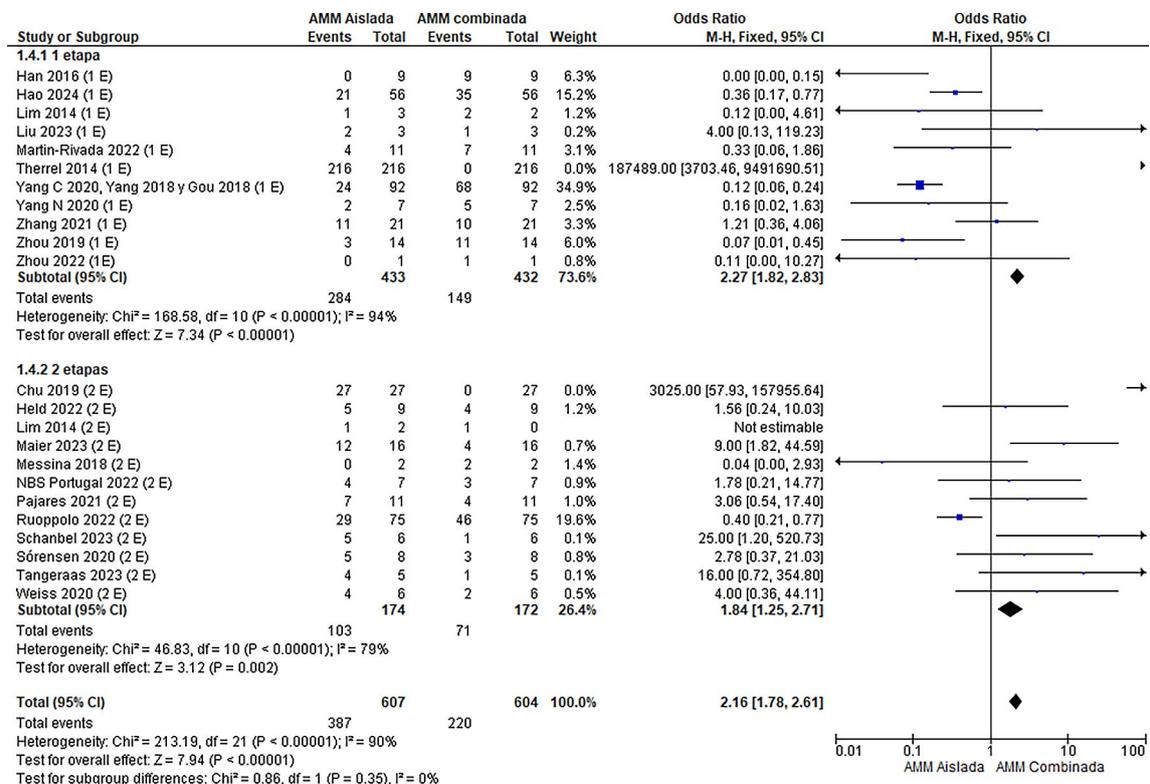
En resumen, los datos disponibles y la ausencia de estudios comparativos, no permiten establecer conclusiones sobre el efecto del cribado sobre la edad al diagnóstico. Para el conjunto de estudios analizados, la edad media al diagnóstico fue de unos 13 días de vida (rango 6-40) sin observar diferencias estadísticamente significativas en función de la estrategia de cribado (1 o 2 etapas).

Con respecto a las variaciones sobre los tipos de AMM encontradas podemos decir que, de los 40 estudios analizados, 13 no especifican el tipo de AMM y del resto, dos de ellos solo incluyen en su panel de cribado un subtipo de AMM: Han 2016 (60) solo AMM cblC y Therrel 2014 (65) solo AMM aislada. A la hora de describir los resultados hay que tener en cuenta que este estudio (65) es el que aporta mayor número de pacientes. En el análisis por subgrupos vemos que no hay diferencias entre los estudios de 1 etapa [OR:2,27; IC95% (1,82-2,83); $\chi^2=168,58$; $I^2=94\%$] y 2 etapas [OR:1,84; IC95% (1,25-2,71); $\chi^2=46,83$; $I^2=79\%$], al valorar la distribución de pacientes diagnosticados de

AMM en aislada o combinada. La combinación de ambos grupos tampoco muestra diferencias estadísticamente significativas a favor de un subtipo u otro [OR:2,16; IC95% (1,78-2,61); $\chi^2=213,19$, $I^2=90\%$]; como vemos con una heterogeneidad considerable entre estudios (90%).

En la figura 8 se presenta el diagrama *forest plot* en función del subtipo de AMM diagnosticada.

Figura 8. Forest Plot de AMM por tipo aislada vs combinada



Hallazgos incidentales

Los estudios han arrojado algunas singularidades. Estudios de cribado de 1 etapa (45-47, 63, 64) y 2 etapas (36-41, 64, 73, 81-86, 90) han encontrado que deficiencias maternas de vitamina B₁₂, muchas de ellas procedentes de madres veganas o con restricciones dietéticas provocaron deficiencias secundarias de B₁₂ en los RN. Así, el estudio de Martín-Rivada (46, 47) registró 85 deficiencias maternas de vitamina B₁₂, de ellas en el 36% se solicitó una segunda muestra antes de derivación a confirmación y en el 14% se solicitó hasta una tercera muestra. El tiempo medio de derivación de estos RN fue de 29 días (10-38). El 5% de las madres eran vegetarianas, el 15% tenían anemia y 2 madres fueron diagnosticadas antes del embarazo, pero mantuvieron niveles deficientes de B₁₂ durante el embarazo. El estudio de Tangeraas (41, 90) mostraba que 14 deficiencias maternas de vitamina B₁₂ provocaron FP en RN. Por otra parte, en el estudio de Lin 2019 (54) encontraron 9 deficiencias maternas aunque ninguna relacionada con la Vitamina B₁₂.

Eficacia del tratamiento

Para valorar la eficacia del tratamiento, se comparó su eficacia administrado en fase pre-sintomática versus fase sintomática, en términos de beneficio en supervivencia (no solo secuelas) y/o calidad de vida. La información procedió de 4 estudios de cribado en 1 etapa (n=29 RN) y 2 estudios de cribado en dos etapas (n=10 RN), y en la mayoría los pacientes habían recibido tratamiento en el momento del diagnóstico, en muchos casos antes de la confirmación diagnóstica.

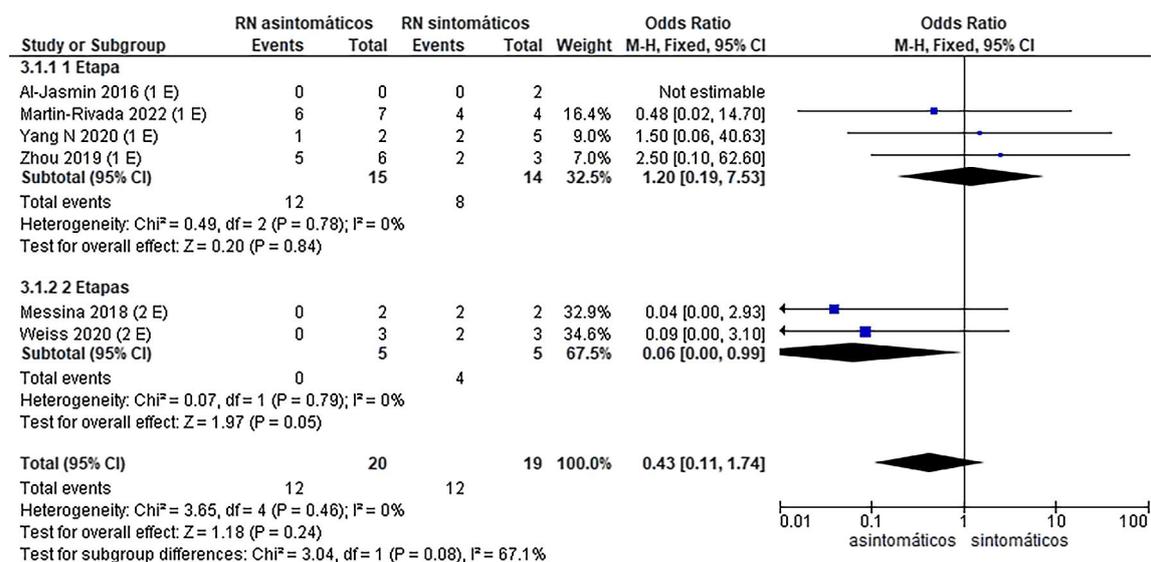
El resultado del análisis conjunto no mostró diferencias significativas, de los 39 pacientes analizados, 24 desarrollaron secuelas (12 en cada uno de los grupos), siendo la OR global fue de

0,43 [IC del 95%: 0,11 a 1,74; p=0,24] (figura 9), aunque presenta un ligero efecto a favor. Por otra parte, en el análisis de subgrupos vemos que, de forma individual no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de secuelas entre los estudios de cribado en una etapa (p=0,84), pero sí en el de 2 etapas (p=0,05), sin embargo, esta diferencia podría deberse a que solo se analizan dos estudios. Es importante tener en cuenta que no existe heterogeneidad entre los estudios tanto en los subgrupos como en el análisis global, lo que indica la poca o nula variabilidad entre los estudios.

Podemos observar como en el estudio de Martín-Rivada et al (46,47) de los 7 RN diagnosticados con AMM asintomático solo 1 presentó desarrollo normal, el resto presentó retraso cognitivo, del crecimiento, visual o del comportamiento, y en el caso de los RN con síntomas al diagnóstico todos presentaron secuelas. Por el contrario, estudios sin identificar RN asintomáticos o sintomáticos como el de Men et al (45) mostró a los 6 años de seguimiento, 8 pacientes en situación estable con tratamiento (restricción de proteína en la dieta, suplementación con L-carnitina, ácido fólico, leche especial de fórmula y biotina). Por su parte Han et al (60) señaló que de dos RN que no recibieron ningún tratamiento, uno presentó un desarrollo normal y el otro un retraso grave, y por el contrario, los 5 RN que si recibieron tratamiento presentaron una buena respuesta metabólica, aunque todos presentaron retraso mental y del lenguaje.

En el caso de los cribados en dos etapas vemos como RN asintomáticos (0/5) no presentaban secuelas, mientras RN sintomáticos (4/5) si presentaban secuelas (42, 73).

Figura 9. Forest Plot Eficacia del tratamiento y evolución de pacientes diagnosticados de AMM



En la tabla siguiente (tabla 20) podemos ver los perfiles GRADE por la eficacia del tratamiento.

Tabla 20. Perfiles GRADE del tratamiento en RN (asintomáticos vs sintomáticos)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Importancia	Certeza
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Asintomáticos	Sintomáticos	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Riesgo secuelas de RN con tratamiento												
6	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguna	12/20 (60,0%)	12/19 (63,2%)	OR 0,43 (0,11 a 1,74)	207 menos por 1000 (de 473 menos a 117 más)	CRITICO	⊕⊕⊕⊕ BAJA

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza; OR: Odds ratio.
Fuente: elaboración propia en plataforma GRADEproGDT.
Explicaciones:
a. Los estudios presentan algunos riesgos en los ítems de prueba índice y de flujos y tiempos.

En resumen, los datos disponibles sugieren que la administración del tratamiento en fase asintomática podría reducir un 57% el riesgo de secuelas.

3.3.5 Resultados económicos

En el proceso de búsqueda bibliográfica se localizó un informe de evaluación económica (EE) realizado en el marco de la RedETS por el Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) que mostró resultados a favor del cribado (95). Como el cribado neonatal de la AP y la AMM mediante MS/MS se basa en la cuantificación de los mismos marcadores, se plantea su realización de manera conjunta, por lo que sus resultados se presentaron de forma conjunta.

La EE consistió en un modelo analítico de árbol de decisión y evaluó la posibilidad de ampliar el PCN del SNS con la inclusión de la AMM y la PA. Comparó el beneficio en salud y el coste-efectividad (coste-efectividad incremental (RCEI)) de la estrategia de cribado frente al no cribado o detección clínica y realizó un análisis del impacto presupuestario para el SNS. Consideró un horizonte temporal que abarcó toda la vida del paciente, aplicó una tasa de descuento del 3% y la perspectiva del SNS. Se estimaron los costes relativos al programa de cribado incluyendo el coste de las pruebas de cribado y confirmatorias, el coste del tratamiento y seguimiento, así como los costes debidos a las pérdidas de productividad. Los beneficios para el paciente se midieron en AVAC (años de vida ajustados por calidad). Se asumió que la incorporación se produciría en un centro que ya dispone de MS/MS y que lo está empleando rutinariamente para el cribado neonatal de otros ECM. Se supuso una presentación temprana o tardía de cualquiera de las dos acidemias, que la especificidad del cribado era del 99,99% y la sensibilidad para la AMM era del 91,55% y del 100% para la AP.

El resultado del análisis reveló que el cribado sería más efectivo que la detección clínica y más costoso. El incremento en los costes medios por RN al implantar el cribado sería de 3,43 € y el incremento en la esperanza de vida media de 0,00016 años, lo que resultaría en una RCEI de 21.405,13 €/AVAC para el caso base. Al incorporar los costes asociados a la pérdida de productividad, el coste incremental disminuía hasta 15.233,21 €/AVAC. En base a estos resultados concluye que la implantación del cribado neonatal de la AMM y PA en España sería coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVAC. Convertidos a euros del 2024 estos valores corresponderían a 26.488 y 18.850 € respectivamente, lo que no cambiaría su posición respecto al umbral seleccionado. El análisis de sensibilidad mostró que con una probabilidad del 80,5% el cribado neonatal de las dos enfermedades sería coste-efectivo para una disponibilidad a pagar de referencia de 30.000 €/AVAC.

Para calcular el impacto presupuestario para los primeros 10 años y teniendo como referencia el año 2013, se estimaron los costes incrementales derivados de cribar una nueva cohorte de neonatos cada año, así como los costes incrementales (positivos o negativos) de los siguientes años incorporando costes de seguimiento, tratamiento y posibles ahorros debido al control de la enfermedad. De acuerdo al análisis, cribar la AMM y la AP en aquellas CC. AA. que no lo tenían implantado supondría un sobrecoste de aproximadamente 0,76€ por neonato el primer año, aumentando hasta los 1,34 € por neonato el décimo año. Esto correspondería a 355.628 € para el conjunto de neonatos en España durante el primer año del cribado y se iría incrementado hasta alcanzar 627.029 € el décimo año.

A través de la estrategia de búsqueda se recuperaron dos estudios de coste-utilidad realizados en China (76) y Tailandia (68) y un estudio de coste-beneficio de Líbano (75). Zhao et al concluye que en China el cribado de enfermedades metabólicas hereditarias puede resultar coste-efectivo al permitir ganar AVACs y ahorrar costes en comparación con no cribado, en cambio Thiboonboon indica que, para el contexto tailandés un cribado de seis enfermedades metabólicas no es

coste-efectivo al superar la disponibilidad a pagar. Según Khneisser et al, la realización del cribado neonatal en el contexto libanés, permitiría ahorrar costes en comparación con no cribado. Los estudios mencionados aportan poca información de utilidad para el presente informe, al analizar contextos distintos que el español y escenarios distintos que el objeto del informe (cribado de AMM y PA).

Discusión de los resultados económicos

Según los resultados del informe del 2013 (95) el cribado conjunto de las acidemias metilmalónica y propiónica, realizado en una etapa, sería coste-efectivo desde la perspectiva de nuestro SNS y, como demuestra el análisis de sensibilidad probabilístico, el cribado neonatal de las dos enfermedades tiene una probabilidad del 80,5% de ser coste-efectivo para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVAC. El análisis de sensibilidad determinista evidencia, que estos resultados son únicamente sensibles a variaciones de la especificidad de la prueba de cribado y a la prevalencia de la enfermedad al nacimiento. A menor especificidad el coste incremental aumenta debido a los falsos positivos mientras que al disminuir la prevalencia, se reducen los costes incrementales y, de manera más pronunciada, la efectividad incremental, aumentando en consecuencia los valores de RCEI hasta niveles en los que la intervención ya no puede considerarse coste-efectiva. De este modo, si la prevalencia equivale a 1:650.000 (valor mínimo contemplado en el análisis) el RCEI supera el valor de 41.000 €. Otra de las variables de mayor impacto son las rellamadas, que al aumentar incrementan el coste. Los estudios recientes del cribado realizado en una etapa indican un mayor número de rellamadas, equivalente a 1,04% de la población cribada (ver tabla 12) frente a 0,4% estimado en el informe previo, sin embargo, al implementar una prueba del segundo nivel, esta proporción se reduce al 0,07% como media, cifra muy inferior a la considerada. A pesar de que se advierte, que el análisis del 2013 no incluye un posible sobre coste en recursos en aquellas comunidades que tengan que contratar personal adicional o comprar nuevo equipamiento, este aspecto no supone una limitación, dado que en la actualidad todas las CC.AA. cuentan con la tecnología de MS/MS.

3.4. Discusión

El presente informe, se ha realizado con la finalidad última de reevaluar el cumplimiento de los requisitos esenciales para la inclusión, en el programa de cribado neonatal de la cartera común de servicios del SNS, las acidemias metilmalónica y propiónica. Su objetivo es actualizar la evidencia existente sobre la efectividad clínica del cribado neonatal de estas dos enfermedades, para tratar de solventar las incertidumbres identificadas en un trabajo previo (1). Para realizar este informe, se ha seguido el marco metodológico consensuado en la RedETS (4).

3.4.1 Discusión de la metodología

Estrategia de búsqueda

Siguiendo las recomendaciones de los manuales metodológicos (96, 97) y con el objetivo de evitar posibles pérdidas de información, se diseñaron estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos en las que se utilizaron tanto descriptores como términos de búsqueda libres con múltiples combinaciones. En total se consultaron 12 bases de datos (generales y específicas) y repositorios de literatura científica.

La búsqueda específica de RS, informes de ETS y GPC, no localizó ningún documento que cubriese el objetivo de este trabajo y se pudiera utilizar como punto de partida. Para la búsqueda específica de RS se utilizaron filtros metodológicos validados por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) que aseguran la exhaustividad de la misma (98). Posteriormente, se procedió a la búsqueda de estudios primarios mediante la actualización de la estrategia de búsqueda del informe

previo y teniendo en cuenta su límite temporal (2013). Se establecieron actualizaciones periódicas de la estrategia de búsqueda, a través de las cuales se localizaron tres estudios relevantes, aunque uno de ellos estaba en fase preprint y no había pasado la fase de revisión por pares, por lo que fue excluido (99). También se revisaron las referencias bibliográficas de los estudios primarios seleccionados, a través de la cual se incluyeron 6 estudios de un total de 281.

Finalmente, y para complementar todo este proceso, también se realizó una búsqueda manual de literatura gris en metabuscadores como google académico, páginas web de sociedades y organizaciones científicas nacionales e internacionales, así como páginas web gubernamentales, con el objetivo de localizar resultados de programas oficiales de cribado neonatal de otros países u otra información relevante de interés. En este sentido, se identificaron publicaciones oficiales de 6 países (Alemania, Canadá, Portugal, Italia, Austria, Reino Unido), siendo excluidos 3 de ellos por no incluir las enfermedades objeto de estudio o por aportar datos agregados.

Se considera que el proceso de búsqueda empleado ha sido exhaustivo, sistemático y completo, descartando la posible pérdida de información relevante.

Durante la fase de revisión externa, el artículo en fase preprint comentado anteriormente se publica en su versión final (revisada por pares), mostrando resultados concordantes con los obtenidos en esta revisión. Se trató de un estudio piloto realizado en Alemania entre 1999 y 2022, en el que identifican mediante cribado 11 casos de AMM (4 mut, 2 cblA y 5 cblC) y 13 casos de PA, entre otras metabolopatías. El 46% de los casos de PA debutaron entre el primer y tercer día de vida (6/13): la mitad desarrolló secuelas neurológicas y la otra mitad falleció a pesar de la instauración precoz del tratamiento. En el caso de la AMM, el 64% (7/11) de los RN debutaron antes de obtener los resultados de la prueba (rango: 2-8 días de vida), y a pesar de iniciar tratamiento temprano el 72% (5/7) presentó retraso cognitivo y del desarrollo. Sus autores concluyen que el mayor beneficio del cribado se observa en las formas de AMM sensibles a vitamina B₁₂ y en la cblC, mientras que en los pacientes con PA y en las formas de AMM no sensibles a B₁₂ el beneficio es menos evidente debido a la alta tasa de descompensaciones metabólicas, mortalidad y complicaciones a largo plazo (100).

Criterios de selección

Los criterios de inclusión se centraron en localizar estudios que realizasen el cribado neonatal de las acidemias metilmalónicas y propiónicas en recién nacidos sanos, excluyendo aquellos estudios o programas que realizasen cribado prenatal o selectivo en pacientes de alto riesgo, es decir, pacientes que ya debutaron y presentan clínica. Diez estudios fueron excluidos por estos motivos.

En cuanto al diseño de estudios se consideró relevante la evidencia procedente de estudios prospectivos y con grupo de comparación. Como era previsible y por cuestiones éticas, no se localizó ningún ensayo clínico aleatorizado ni estudio comparativo. En el contexto de los programas de cribado neonatales, la evidencia de partida de mayor calidad son los estudios transversales (*cross-sectional studies*) o de cohortes si existe algún tipo de seguimiento. Todos los estudios y programas de cribado seleccionados fueron estudios de cohortes de base poblacional, con recogida de datos prospectiva y análisis de datos retrospectivo. También fueron excluidas las publicaciones que no ofreciesen suficiente información para valorar su calidad y no eran una fuente de información clínica relevante para evaluar el rendimiento del programa, como las editoriales, cartas al director o los artículos de opinión. Igualmente, se excluyeron las comunicaciones a congresos ya que no describen de forma detallada la metodología, características del programa y/o los resultados obtenidos, lo que impide una valoración adecuada de su calidad. En este sentido, uno de los principales motivos de exclusión de los estudios fueron las comunicaciones a congresos, que representaron cerca del 57% de los estudios excluidos y supondrían un sesgo de publicación.

El resto de estudios fueron excluidos por presentar los resultados de manera agregada, por no aportar información útil que pudiera utilizarse para analizar de las variables de interés o por el idioma.

En conclusión, se considera que los criterios de selección utilizados no representaron ninguna limitación si no que contribuyeron en centrar la intervención objeto de estudio y en la inclusión de evidencia de calidad.

Calidad de la evidencia

Como era previsible no se recuperó ningún ECA, y tampoco se recuperó ningún estudio comparativo directo.

3.4.2 Discusión riesgo-beneficio

Se realiza una breve discusión al final de cada desenlace.

4 Acidemia propiónica

Número ORPHA: 35

Sinónimos: aciduria propiónica, deficiencia de propionil-CoA carboxilasa, deficiencia PCC, glicinemia con cetosis, hiperglicemia con cetoacidosis y leucopenia

Prevalencia: 1-9/1000 0000

Herencia: autosómica recesiva

Edad de inicio: neonatal/infancia

CIE-10: E71.1 **CIE-11:** 5C50.E

OMIN: 606054

UMLS: C0268579

MESH: D056693

GARD: 467

MedDRA: -

La acidemia propiónica (PA) es un error congénito del metabolismo de los ácidos orgánicos, de herencia autosómica recesiva, que está causada por la deficiencia de la enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilasa. Esta enzima cataliza la conversión de propionil-CoA en D-metilmalonil-CoA y está compuesta por dos subunidades (α y β) codificadas por los genes PCCA (13q32) y PCCB (3q21-q22), respectivamente. La actividad deficiente de la propionil-CoA carboxilasa da como resultado la acumulación de ácido propiónico y metabolitos relacionados con propionil-CoA, que pueden detectarse bioquímicamente (101). Se caracteriza por la acumulación de metabolitos del ácido propiónico en los tejidos corporales y se asocia con patología multiorgánica que incluye retraso del crecimiento, miocardiopatía, apoplejía, inestabilidad metabólica, disfunción renal, supresión de la médula ósea y deterioro de los sistemas nervioso central y sensorial.

A día de hoy, todavía no existe evidencia de calidad que demuestre una asociación entre variantes genéticas, nivel de actividad enzimática y gravedad de la PA (13, 102).

4.1 Características de la enfermedad

4.1.1 Incidencia al nacimiento y prevalencia

La incidencia de la PA es muy variable en función de la región. Se estima que a nivel mundial la incidencia al nacer es inferior a 1 caso por cada 100.000 RN a excepción de las regiones del Oriente Próximo y norte de África, donde supera los 4 casos por cada 100.000 RN (IC95%: 2,53-5,63; n=5 estudios). En el entorno europeo la prevalencia media estimada al nacer es de unos 0,33 casos por cada 100.000 RN (IC95%: 0,15-0,57; n=10 estudios) (34, 94).

En España, 13 de las 19 CC. AA. y CiA realizaban la prueba para la detección de PA en 2023 (información proporcionada por la Unidad de Programas de Cribado del Ministerio de Sanidad). En 2019, solo tres CC.AA. declaraban casos (3 Andalucía, 1 Cataluña, y 1 Murcia), obteniendo una tasa de detección total de 1:37295 RN, disminuyendo en 2021 a 1 caso por cada 106.405 RN (20).

4.1.2 Historia natural y características clínicas

La PA se manifiesta en tres formas: inicio neonatal grave, inicio tardío intermitente y forma crónica progresiva (1, 101-103):

- Neonatal grave: es la más frecuente y se manifiesta de forma aguda durante los primeros días de vida con una descompensación metabólica y sufrimiento neurológico. Son recién nacidos que habitualmente están sanos al nacimiento y con el inicio de la alimentación comienzan a desarrollar: vómitos, somnolencia y rechazo de las tomas. Sin tratamiento evoluciona a letargia, convulsiones, coma y muerte. Frecuentemente se acompaña de acidosis metabólica con incremento del anión gap, cetonuria, hipoglucemia e hiperamonemia.

- Forma aguda, intermitente de inicio tardío: con episodios recurrentes de descompensaciones metabólicas.
- Forma tardía crónica y progresiva: puede presentarse en la infancia, adolescencia o edad adulta. Tiene un cuadro clínico más heterogéneo que se desarrolla de manera progresiva con retraso del desarrollo, vómitos crónicos, intolerancia proteica, falta de crecimiento, hipotonía y, ocasionalmente, infarto de los ganglios basales y cardiomiopatía. Los afectados pueden sufrir descompensaciones agudas con encefalopatía, convulsiones y/o coma en situaciones de estrés catabólico.

Los episodios de descompensación metabólica ocurren principalmente en los primeros años de vida, habitualmente precipitados por situaciones de estrés catabólico, como infecciones o intervenciones quirúrgicas. Suelen requerir hospitalización y pueden ser mortales (22). Aunque, existen algunas correlaciones, hasta el momento, no se han descubierto las correlaciones precisas entre el genotipo y fenotipo. Algunas variantes de PCCA y PCCB, y pequeñas deleciones/ inserciones fuera del marco y anomalías genómicas están asociados con una forma más grave de PA. Las variantes patogénicas homocigotas, en las que se conserva la actividad enzimática parcial se han asociado con un fenotipo menos grave y algunas variantes patogénicas que afectan a la formación de heterododecámeros pueden provocar un fenotipo grave (101). Un estudio realizado en 2022 entre la relación entre fenotipos y genotipos de 60 pacientes de un centro con 14 años de experiencia muestra que los pacientes no mostraron diferencias a nivel de edad promedio de aparición de síntomas, tipo de enfermedad, sexo, niveles metabólicos en el momento del diagnóstico, tasas de complicaciones, ni mortalidad (44).

En la tabla 21 se muestran los principales signos y síntomas que desarrollarse tanto de manera aguda como crónica.

Tabla 21. Signos, síntomas y presentación de la PA

	Presentación aguda	Presentación crónica
Sistema nervioso	Encefalopatía aguda Convulsiones Trastornos del movimiento	Hipotonía Retraso del desarrollo Convulsiones Alteraciones del movimiento/distonía
Sistema gastrointestinal	Vómitos Dificultades de alimentación	Vómitos recurrentes con cetoacidosis Pancreatitis
Sistema hematopoyético	Neutropenia Pancitopenia	Neutropenia Pancitopenia
Sistema cardíaco	Insuficiencia cardíaca aguda Arritmias	Cardiomiopatía Prolongación del intervalo QT corregido

Fuente: traducido y modificado de Forny et al (2021)

A largo plazo, el retraso en el desarrollo y la miocardiopatía parecen ser las manifestaciones más comunes en los pacientes con PA. Según revisiones recientes la hepatomegalia, el retraso cognitivo, la anemia, el retraso psicomotor y la hipotonía fueron las complicaciones más prevalentes en los pacientes con PA (102).

4.1.3 Diagnóstico

Diagnóstico mediante signos y síntomas clínicos

Las manifestaciones clínicas de la PA suelen ser inespecíficas y la edad de aparición es variable (101). La clínica es muy inespecífica y los pacientes afectados pueden presentar síntomas agudos o crónicos a cualquier edad. Según un trabajo realizado en Reino Unido en 2015, aproximadamente

entre el 64-85% de los pacientes identificados clínicamente presentan los síntomas en la primera semana de vida (102).

En la forma neonatal clásica, los síntomas normalmente se presentan a partir del segundo día de vida. En el estudio de Reino Unido comentado anteriormente, entre el 57-68% de los pacientes presentaban síntomas antes de obtener los resultados del cribado; sin embargo, datos de la agencia de evaluación canadiense INESSS situaban las cifras en un 27%. Los pacientes debutaban con deterioro agudo del estado general, vómitos, deshidratación, pérdida de peso, alteraciones de la temperatura, afectación neurológica con hipo o hipertoniá muscular, irritabilidad y letargia que pueden llevar a coma. Entre los hallazgos metabólicos se encuentran: acidosis metabólica, cetosis, hiperamonemia y elevación del anión gap (22).

Más allá del periodo neonatal la sintomatología puede ser muy variable, afectando a otros órganos y sistemas como el aparato digestivo, el sistema nervioso, el sistema inmune o el corazón. Dentro de los síntomas inespecíficos más comunes se encuentran: el retraso en el crecimiento, hipotonía, epilepsia, síntomas neuropsiquiátricos, encefalopatía, cardiomiopatía o coma (1).

Diagnóstico de laboratorio

La deficiencia de propionil-CoA carboxilasa da como resultado la acumulación de ácido propiónico y metabolitos relacionados con propionil-CoA en plasma y orina, lo que provoca una amplia gama de anomalías en las pruebas de laboratorio (101). El diagnóstico se basa en la determinación de ácidos orgánicos en orina, aminoácidos en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo y perfil de acilcarnitinas en sangre mediante MS/MS y GC-MS/MS.

Entre los principales hallazgos de laboratorio se encuentran: acidosis metabólica (con anion gap elevado), hiperamonemia y elevación del lactato y de cuerpos cetónicos en orina (13, 22). En los momentos de descompensación metabólica, se detecta un aumento de la excreción urinaria de ácidos 3-hidroxi propionato y la presencia de 2-metilcitrato, tiglilglicina y propionilglicina (21) y ocasionalmente presencia lactato (1). El perfil de acilcarnitinas plasmáticas muestra un aumento de propionilcarnitina (C3), la carnitina libre (C0) está disminuida y el cociente C3/C0 muy aumentado. El análisis de aminoácidos suele mostrar un aumento de glicina y lisina en sangre, orina y LCR (22). En la tabla 22 se presenta a modo de resumen las principales alteraciones bioquímicas.

Tabla 22. PA: alteraciones bioquímicas de la PA

Tipo	Plasma	Orina
PA	↑ Propionilcarnitina ↓ Carnitina	↑ Metilcitrato ↑ Ácido 3-hidroxi propiónico

Fuente: tomado de AECOM (13)

Diagnóstico diferencial

Entre los diagnósticos diferenciales es importante tener en cuenta las acidemias orgánicas en todo RN con sospecha clínica de sepsis (22). Los posibles diagnósticos diferenciales incluyen múltiples patologías, como otras causas de acidosis metabólica con anión gap aumentado, sepsis neonatal, otras acidemias orgánicas, estenosis pilórica, u otras causas de vómitos de repetición o de retraso del crecimiento.

Para la confirmación diagnóstica se realiza la determinación de la actividad propionil-CoA carboxilasa (PCC) (en linfocitos o fibroblastos cultivados) y/o el análisis molecular de los genes PCCA y PCCB (13). Se pueden considerar pruebas genómicas más completas, como la secuenciación del exoma o la secuenciación del genoma. Estas pruebas pueden proporcionar o sugerir un diagnóstico

que no se había considerado previamente (p. ej., mutación de uno o varios genes diferentes que produce una presentación clínica similar) (101).

En el apartado 3.1.3 se puede consultar el algoritmo desarrollado por la *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) para realizar el diagnóstico diferencial de las distintas patologías que cursan con elevación de C3 (23).

Pruebas prenatales

Se puede realizar el diagnóstico prenatal mediante cuantificación de la actividad de la PCC en amniocitos cultivados o células de vellosidades coriónicas (103). En casos en los que el análisis molecular no sea concluyente o no pueda realizarse, se puede realizar análisis bioquímicos con la determinación de 2-metilcitrato en líquido amniótico (21).

4.1.4 Tratamiento

El objetivo del tratamiento es que el paciente pueda tener un crecimiento y desarrollo normales, con el menor número de complicaciones posibles. En los últimos años el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno han mejorado la supervivencia y reducido la morbilidad de los pacientes con PA. Aunque no solo depende de estos factores, la supervivencia también va a depender de la edad de aparición y del subtipo de la enfermedad (21).

Dada la relevancia de la duración del coma y las concentraciones máximas de amoníaco en sangre en el desarrollo neurológico a largo plazo, es importante el abordaje precoz de las descompensaciones metabólicas, que requieren un adecuado aporte de proteínas y calorías para prevenir un mayor estado catabólico: restricción proteica dietética en aminoácidos precursores del ácido propiónico (valina, isoleucina, metionina y treonina) y ácidos grasos de cadena impar. Los casos con hiperamonemia aguda también precisan tratamiento farmacológico o extracorpóreo (hemofiltración venovenosa continua, oxigenación por membrana extracorpórea, hemodiálisis), junto con la suplementación de carnitina, para el proceso de desintoxicación (103, 104).

El manejo general a largo plazo se basa en restricción dietética, suplementación con carnitina, vigilancia y monitorización con el fin de prevenir o detectar de manera temprana posibles complicaciones. Se puede valorar el uso intermitente de antibióticos, como neomicina o metronidazol, para disminuir la cantidad de ácido propiónico producido por la flora intestinal (103).

Otra opción de tratamiento es el trasplante hepático, que podría considerarse en pacientes con episodios recurrentes de hiperamonemia, acidosis que no se controlen adecuadamente con el tratamiento médico o problemas de crecimiento (101). En estudios recientes, la supervivencia a 1 año supera el 90% (105) y parece que si el órgano trasplantado funciona correctamente puede conducir a la desaparición de las descompensaciones metabólicas (106), estabilización e incluso mejoría de la cardiomiopatía, mejoría de la calidad de vida, y aumento de la esperanza de vida y del ahorro en los gastos a lo largo de toda la vida. Se recomienda mantener la restricción proteica y la suplementación con L-carnitina postrasplante (106, 107).

También existen terapias experimentales que se centran en mejorar la actividad enzimática, ya sea mediante terapia génica, terapia de reemplazo enzimático o trasplante de hepatocitos, aunque se encuentran todavía en fase experimental y de investigación (108).

4.1.5 Pronóstico

A lo largo de los últimos años la supervivencia a largo plazo se ha mejorado y se esperan tasas de supervivencia para la forma grave >60% y del >90% en la forma de aparición tardía (109). Sin

embargo, más del 50% de los pacientes presentan retrasos cognitivos y aproximadamente el 70% retraso en el desarrollo neurológico, incluida discapacidad intelectual, retraso en el lenguaje y en las habilidades motoras tanto finas como gruesas (102).

A largo plazo y comparado con otras acidurias orgánicas, el retraso en el desarrollo y la miocardiopatía parecen ser más comunes en pacientes con PA. Según una revisión reciente que estudió la prevalencia de complicaciones, la hepatomegalia, el retraso cognitivo, la anemia, el retraso psicomotor y la hipotonía fueron las cinco más prevalentes (108). Además, se debe tener en cuenta que pesar del inicio temprano del tratamiento, tanto adolescentes como adultos muestran una afectación progresiva de sus órganos e incluso se observan complicaciones en individuos en apariencia metabólicamente estables (110).

Haciendo una revisión por órganos, el más frecuentemente afectado es el cerebro, manifestándose síntomas como déficits del desarrollo cognitivo/intelectual, trastornos del movimiento o epilepsia (111). Incluso se ha observado una posible asociación de la PA con el trastorno del espectro autista (112).

La afectación cardíaca es otra de las complicaciones más relevantes, en concreto por la cardiomiopatía dilatada. Esta puede continuar empeorando a pesar del tratamiento farmacológico, aunque parece que se puede llegar a revertir tras el trasplante hepático (110).

La insuficiencia renal crónica es una enfermedad que no se desarrolla normalmente en pacientes pediátricos, pero sí se ha detectado en algún paciente adulto (110). Independiente de la afectación renal, estos pacientes presentan mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis (113).

Otras complicaciones a tener en cuenta son las otológicas y oftalmológicas. La neuropatía óptica, atrofia del nervio óptico, cataratas, apraxia ocular y pérdida auditiva neurosensorial bilateral se han descrito como posibles complicaciones a largo plazo (110).

4.2 Prueba de cribado

4.2.1 Cribado neonatal de la PA

El cribado neonatal de la PA se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestras de sangre seca impregnada en papel, en la que se cuantifica la concentración de propionilcarnitina (C3). Como se comentó anteriormente (apartado 3.1.1), la C3 no es específica ni patognómica de la AP, por lo que se han incorporado diferentes ratios (C3/C2, C3/C0, C3/C16, C3/C4, C5/C3, Met/Phe, C3/Met) y marcadores secundarios (C0, C17, Met) para tratar de mejorar la especificidad de la prueba (114-116). Sin embargo, no logra diferenciar entre PA/AMM y otros trastornos de la remetilación de la cobalamina. Además, también se ha confirmado una asociación entre alteraciones del metabolismo del propionato y un aumento de la concentración de hidroxihexadecanoilcarnitina (C16:1-OH) (117). Todos estos marcadores también se utilizan en el cribado de la AMM y pueden encontrarse alterados en el déficit de holocarboxilasa sintetasa o el déficit materno de vitamina B₁₂ (114, 117, 118), por lo que para mejorar el rendimiento de la prueba y al igual que en el caso de la AMM, algunos programas de cribado incorporan pruebas de segundo nivel (cuantificación de MMA, MCA, tHcy, 3OH-PA). En la tabla 23 se muestran a modo de resumen los principales biomarcadores (primarios y secundarios) utilizados para realizar la detección de la PA:

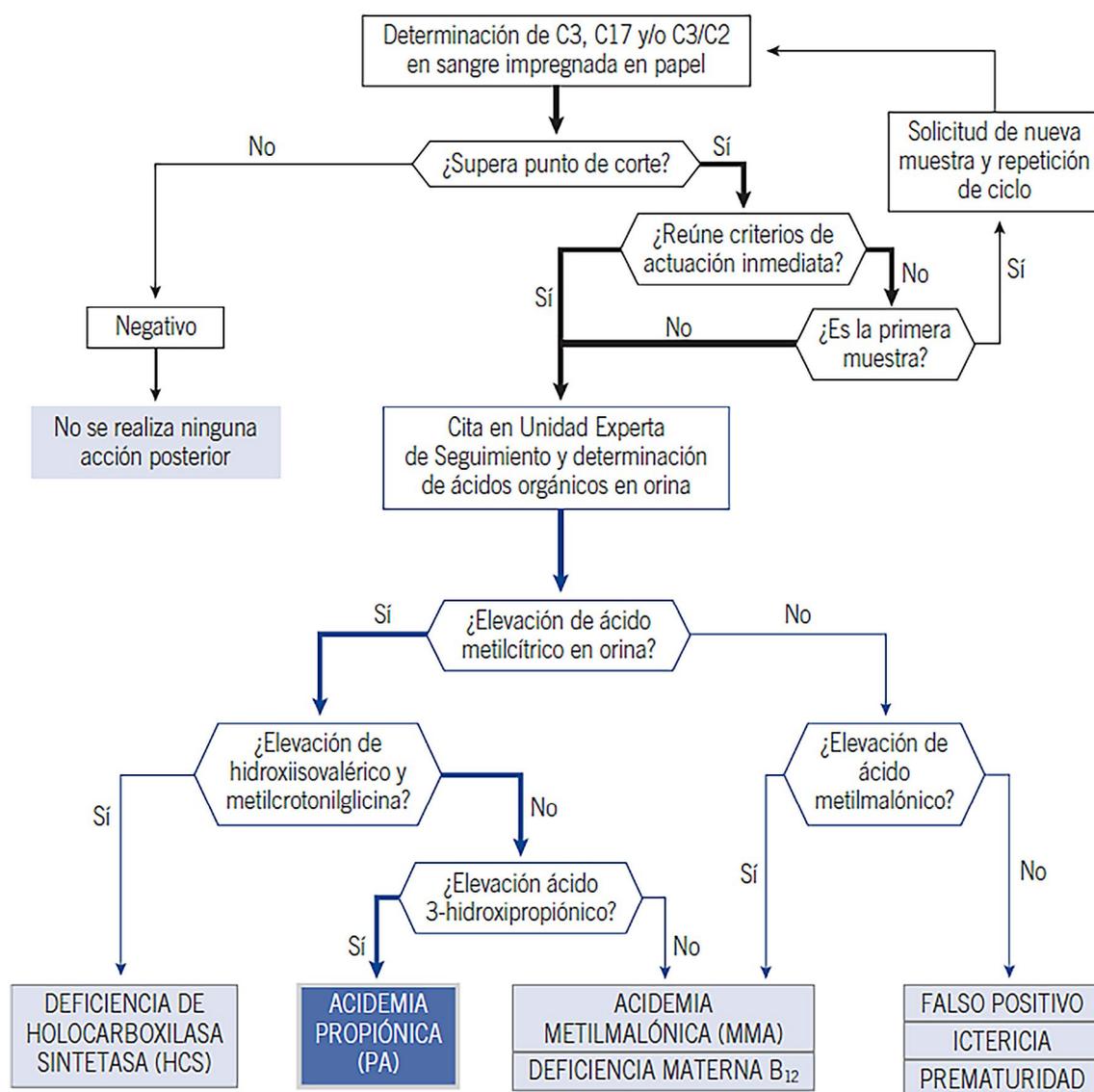
Tabla 23. Pruebas de primer y segundo nivel para la PA

	Marcador primario	Marcador secundario	Prueba segundo nivel
PA	C3, C3/C2, C17	C3/C16 C3/Met	Ácido Metilcítrico

Fuente: tomado de la asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) (13).

Los marcadores primarios son similares para la AMM y PA: aumento de C3, de la relación C3/C2 y aumento de C17. El aumento de ácido metilmalónico en fluidos fisiológicos permite diferenciar entre AMM y PA. En la siguiente figura 10 se muestra el algoritmo diagnóstico desarrollado por la Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) (13).

Figura 10. Algoritmo diagnóstico de la PA



Fuente: tomado de la Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) (13).

A nivel europeo, según los datos de la *International Society for Neonatal Screening (ISNS)* el cribado de la AMM se realiza en 12 de los 27 países de la Unión Europea: Bélgica, Dinamarca, España, Estonia, Italia, Países Bajos, Austria, Polonia, Hungría, Portugal, Finlandia y Suecia (33).

La ISNS informa que en España únicamente Andalucía y Aragón realizan el cribado de PA. Sin embargo, según la información proporcionada por las CC.AA. y CiA a la Unidad de Programas de Cribado del Ministerio de Sanidad, en 2023 eran 13 de las 19 CC. AA. y CiA las que realizan este cribado (Andalucía, Aragón, Canarias, Castilla-La Mancha, Cataluña, Extremadura, Galicia, Comunidad de Madrid, Navarra, Región de Murcia, La Rioja, Cautá y Melilla).

4.3 Resultados

4.3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

La información relativa a este apartado se recoge en el apartado 3.3.1 de este informe, que muestra los resultados conjuntos para ambas acidemias. Del total de estudios incluidos, cuatro no incluyeron la PA (42, 50, 56, 60).

4.3.1.1 Características de los estudios incluidos

La evidencia analizada procedió de 30 estudios observacionales que incluyeron más de 65 millones de RN. Todos los estudios y programas de cribado seleccionados fueron estudios de cohortes de base poblacional, con recogida de datos prospectiva y análisis de datos retrospectivo, que incluyeron en sus respectivos paneles de cribado la PA. Las características de los estudios pueden verse en el apartado 3.3.1.1, dado que los estudios que analizaron PA también analizaron AMM.

De forma general, 19 estudios (con 26 publicaciones asociadas) realizaron el cribado en una etapa (44-47, 49, 51-55, 57-59, 61-65, 69-72, 74, 87, 91, 92) y otros 11 (con 24 publicaciones asociadas) aplicaron una prueba de segundo nivel (35-41, 43, 64, 73, 77-86, 89, 90, 93).

Más del 89% (17/19) de los estudios que realizaron el **cribado en una etapa** procedieron de países asiáticos y de Oriente Medio, concretamente de China en el 47,4%. Los otros dos estudios procedían de España y de EE.UU. El 36,8% de los programas se desarrollaron a nivel nacional, el 26,3% fueron de ámbito y el 15,8% regional. Cuatro programas eran pilotos (21,1%), dos de ellos de ámbito nacional. El único estudio español se realizaba a nivel regional (tabla 24).

Tabla 24. Estudio de cribado realizado en España en una etapa

Estudio	Ámbito	País	Periodo	N.º RN	Cobertura	Edad toma muestra	ECM
Martin-Rivada 2022 (46, 47, 91, 92)	Regional	España (Madrid)	2011-2020	592.822	100%	24-72 horas de vida	AMM, PA

Abreviaturas: RN: recién nacidos, ECM: errores congénitos del metabolismo, AMM: aciduria metilmalónica, PA: aciduria propiónica.
Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos.

En los países asiáticos la muestra de sangre seca se recogía a partir de las 72 horas de vida del RN (hasta los 7 días de vida), en España y Arabia Saudí se adelantó a las primeras 24 horas y en Japón se retrasó a los 4-5 días de vida.

Los programas que aplicaron una **prueba de segundo nivel** se realizaron principalmente en el entorno europeo (63,6%; 7/11) y en su mayoría desarrollados en el ámbito nacional (63,6%). Dos se realizaron en Asia (Taiwán y Singapur) y uno en EE. UU. y todos de nivel nacional. Los programas realizados fuera del entorno europeo realizaron la toma de muestra a partir de las primeras 24 horas de vida, mientras que la mayoría de los programas europeos la pospusieron a las primeras 48-36 horas de vida (hasta las 72 horas), excepto Portugal que obtuvo la muestra entre las 72 horas y los 6 días de vida. El único estudio realizado en España era de ámbito regional (tabla 25).

Tabla 25. Estudio de cribado realizado en España en dos etapas

Estudio	Ámbito	País	Periodo	Nº RN	Cobertura	Edad toma muestra	ECM
Pajares 2021 ^a (39)	Regional	España (Cataluña)	2015-2018	258.637	ni	48 h – 7 días	AMM, PA

Abreviaturas: RN: recién nacidos, ECM: errores congénitos del metabolismo, AMM: aciduria metilmalónica, PA: aciduria propiónica, ni: no informado
Fuente: elaboración propia con datos de los estudios incluidos

4.3.1.2 Tasa de participación

Menos del 50% de los programas que realizaron el **cribado en una etapa** (47,4%; 9/19) informaron sobre la tasa de participación. Los rangos oscilaron entre el 35% de un programa nacional realizado en Arabia Saudí entre el 2005-2012 (58), y el 100% de cobertura registrado un programa local de Arabia Saudí entre 2012-17 (51) o en el realizado en España (46, 47, 91, 92) también a nivel regional entre el 2011 y 2020, entre otros.

Entre los programas que realizaron el **cribado en dos etapas**, cinco informaron de una cobertura próxima al 100%, todos de ámbito nacional y contexto europeo (35, 38, 40, 41, 77-86, 90). En dos programas la cobertura osciló entre el 62% (36) procedente un estudio piloto en Alemania y el 71% (64) realizado en Singapur. El resto de estudios no aportó información (datos procedentes de 7/11 estudios; 63,6%), incluido el estudio realizado en España (39).

Las características generales de los estudios se recogen en la tabla 9 (apartado 3.3.1.1).

4.3.1.3 Calidad y aplicabilidad de la evidencia

La información relativa a este apartado está recogida en el punto 3.3.2. de este informe, los resultados se presentaron conjuntamente para ambas acidemias.

4.3.2 Resultados clínicos de los estudios

La información relativa a este apartado está recogida en el punto 3.3.2. de este informe, los resultados se presentaron conjuntamente para ambas acidemias.

4.3.2.1 Tasa de detección

En la tabla 26 se resume la tasa de detección de la PA al nacimiento, teniendo en cuenta los resultados obtenidos por los diferentes estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión y expresada como en número de neonatos a los que se necesita realizar la prueba de cribado para detectar un caso de enfermedad. La información sobre esta variable procedió de 30 estudios.

Para el conjunto de programas de cribado evaluados se detectaron por MS/MS un total 330 casos de PA. El 34% de procedencia americana, el 33% asiática, el 20% de Oriente Medio y el 13% de Europa. Los casos detectados en España representaron cerca del 7% del total. Además, se registraron 9050 sospechas que no pudieron ser confirmadas por pérdida en la rellamada (9022; 99,7%) o por fallecer antes de la prueba de confirmación (28; 0,3%).

La tasa de detección a nivel mundial de la PA teniendo en cuenta los casi 51 millones de RN cribados fue de 1 caso por cada 155.292 nacimientos (0,64 casos por 100.000 RN). En función del área geográfica, la mayor tasa de detección se registró en Egipto en base a un único estudio (1:25.276; 3,95/100.000 RN), seguido de Asia (n=12 estudios, 1:88.449; 1,13/100.000 RN).

En Europa, la tasa de detección fue de 1 caso por cada 80.293 nacimientos (0,55/100.000 RN), con un rango de entre el 1,66/100.000 RN en Italia (Sicilia) y el 0,19/100.000 RN de Portugal. En

España los dos programas a nivel regional muestran cifras muy diferentes, mientras el programa de Cataluña encuentra una tasa de 0,99/100.000 RN, el programa de Madrid alcanza una tasa de 1,35/100.000 RN.

En lo que se refiere a España, en base a los datos notificados en el SICN por las CC.AA. y CiA, en 2019 la tasa de detección fue de 1 caso por cada 37.295 RN [5 casos de PA procedentes de Andalucía (3), Cataluña (1) y Murcia (1)] (1:37.295 RN), y se reduce en 2021 a 1 caso por cada 106.405 RN.

Tabla 26. PA: número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento

ESTUDIO	LUGAR	PERIODO	POBLACIÓN CRIBADA	Nº CASOS PA	TASA DE DETECCIÓN	TASA POR 100000 RN
Europa						
Maier 2023 (35)	Alemania (Hanover, Heidelberg, Munich)	2010-2020	1.777.624	5	1:355.453	0,28
Schnabel 2023 (36)	Alemania (Heidelberg)	2016-2022	548.707	4	1:137.177	0,73
NBS Portugal 2022 (81-86)	Portugal (Nacional)	2017-2022	508.480	1	1:508.480	0,19
Ruoppolo 2022 NBS Italia 2019-22 (36, 77-80)	Italia (NBS Nacional)	2019-2022	1.607.921	6	1:267.987	0,37
Pajares 2021 (39)	España (Cataluña)	2013-2018	403.252	4	1:100.813	0,99
Sörensen 2020 (40)	Suecia (Estocolmo)	2010-2019	1.000.334	7	1:142.905	0,7
Tangeras 2020 (41, 90)	Noruega (Oslo)	2012-2021	552.970	3	1:184.323	0,54
NBS Austria 2022	Austria (Viena)	2016-2021	519.778	3	1:173.259	0,58
Martín-Rivada 2022; Inf Madrid 2021; Cambra 2020 (46, 47, 91, 92)	España (Madrid)	2011-2020	592.822	8	1:74.103	1,35
Messina 2018 (73)	Italia (Catania-Sicilia)	2011-2017	60.408	1	1:60.408	1,66
Total Europa			7.572.296	42	1:180.293	0,55
Asia						
Hao 2024 (87)	China (Shanghái)	2003-2022	1.176.073	8	1:147.009	0,68
Liu 2023 (44)	China (Rizhao) (Provincia Shandong)	2016 - 2022	35.390	4	1:8.848	11,30
Men 2023 (45)	China (Lianyungang, Provincia Jiangsu)	2015-2021	245.194	3	1:81.731	1,22
Zhou 2022 (IA) (48)	China (Shenyang)	2016-2020	94.648	0	-	-
Yang N 2020 (52)	China (Beijing)	2014-2019	58.651	1	1:58.651	1,71
Yang C 2020/18; Guo 2018 (53, 70, 71)	China (Jining) (Provincia Shandong)	2014-2018	514.234	6	1:85.706	1,17
Tan 2021 (72)	China (Lizhou)	2012-2020	111.986	1	1:111.986	0,89
Zhang 2021 (49)	China (Xí'an)	2014-2019	146.152	0	-	-
Chu 2019 (43)	Taiwán	2000-2016	3.155.263	4	1:788.816	0,13
Lin 2019 (54)	China (Quanzhou)	2014-2018	364.545	2	1:182.273	0,55
Yang Y 2019; Wang 2019 (55, 74)	China (Provincia Jiangsu: Changzhou, Lianyungang, Nanjing)	2014-2018	536.008	1	1:536.008	0,18
Shibata 2018 (57)	Japón	1997-2015	3.360.000	82	1:40.975	2,44
Yunus 2016 (62)	Malasia	2006-2008	29.160	0	-	-
Lim 2014 (64)	Singapur	2006-2014	173.602	0	-	-
Total Asia			10.000.906	112	1:89.293	1,12

Oriente Medio						
Al Qurashi 2023 (88)	Arabia Saudí (Jeddah)	2017-2021	16.497	0	-	-
Mohamed 2020 (51)	Arabia Saudí (Riyadh)	2012-2017	56.632	4	1:14.158	7,06
Alfadhel 2017 (58)	Arabia Saudí (Riyadh)	2005-2012	7755000	55	1:14091	7,10
Alratrout 2017 (59)	Arabia Saudí (Dammam)	2013-2017	199.143	5	1:39.829	2,51
Al-Jasmi 2016; Al Hosani 2014 (63, 69)	Emiratos Árabes Unidos (Abu Dabi)	2011-2014	136.049	1	1:136049	0,74
Total Oriente Medio			8.163.321	65	1:125.589	0,79
África						
Hassan 2016 (61)	Egipto (Cairo)	2008	25.276	1	1:25.276	3,95
Total África			25.276	1	1:25.2796	3,95
América						
Held 2022 (37, 89, 93)	EE. UU. (Wisconsin)	2013-2019	458.139	5	1:91.628	1,09
Therrel 2014 (65)	EE. UU. (Nacional)	2001-2011	25.026.374	105	1:238.346	0,42
Total EE. UU.			25.484.513	110	1:231.677	0,43
Total Mundial			51.246.312	330	1:155.292	0,64

Abreviaturas: PA: aciduria propiónica, RN: recién nacido
Fuente: elaboración propia

Discusión

Los resultados obtenidos son acordes a los registrados en el informe previo (1 caso por cada 178.000 RN), si bien la tasa de detección previa fue ligeramente menor (0,56/100.000 RN) probablemente influida por el menor número de estudios incluidos y población total analizada. Además, muchos de los programas incluidos en esta actualización proceden de regiones que mantienen una elevada consanguinidad.

Estos resultados son aproximados, teniendo en cuenta el posible solapamiento que existe entre los estudios de algunos países, que proceden de un número reducido de centros, que existen resultados no publicados de otros programas o que éstos, han sido publicados en el contexto de congresos o reuniones científicas, y de que la cobertura poblacional en algunos estudios no fue del 100%.

4.3.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba

La información relativa a la sensibilidad de la prueba procedió de 11 estudios, 3 de cribado en una etapa y 8 programas que implementaron una prueba de segundo nivel. En la tabla 27 se resumen los valores obtenidos para la sensibilidad y especificidad de los programas localizados.

En los programas de **cribado en 1 etapa**, la sensibilidad para la PA obtuvo valores del 100% ya que en ninguno de ellos se registraron FN (n=3 estudios, 1.393.098 RN). De forma similar, en los programas de cribado en 2 etapas, la sensibilidad fue próxima al 100% en todos los estudios excepto en dos (36, 40), en los que se situó en el 75% y 86% debido a la detección de un resultado FN. En el programa sueco el FN se registró antes de la implementación de la prueba de segundo nivel (40).

En términos de especificidad, se analizaron los datos de 8 estudios y en todos ellos la especificidad de la prueba fue próxima al 99,9%.

Tabla 27. PA: sensibilidad y especificidad de los programas de cribado

ESTUDIO	POBLACIÓN CRIBADA	SENS	ESP
Estudios de cribado en 1 etapas (n= 3 estudios)			
Martin-Rivada 2022; Cambra 2020 (46, 47, 92)	592.822	100	99,97
Alfadhel 2017 (58)	775.000	100	-
Hassan 2016 (61)	25.276	100	99,92
Estudios de cribado en 2 etapas (n= 8 estudios)			
Maier 2023 (35)	1.777.264	100	99,99
Schnabel 2023 (36)	548.707	75	99,99
Held 2022 (37)	458.139	100	99,96
NBS Portugal 2022 (81-86)	508.480	100	-
Pajares 2021 (39)	258.637	100	99,93
Sørensen 2020 (40)	1.000.334	85,7	99,98
Tangeras 2020 (41)	552.970	100	99,98
Messina 2018 (73)	60.408	100	-
Abreviaturas: SENS: sensibilidad, ESP: especificidad. Fuente: elaboración propia con datos de los estudios			

En términos de rellamada, dado que los marcadores utilizados para la detección de la PA y de la AMM son comunes, los datos relativos a la tasa de rellamada se presentaron de forma conjunta en la tabla 12, donde se observa que la implementación de una prueba de segundo nivel reduce la tasa de positividad y de rellamadas con respecto a la estrategia de cribado en una etapa (1,04% vs 0,055%).

Discusión

Estos resultados deben ser interpretados con cautela ya que proceden de un reducido número de estudios. Además, hay que mencionar que los programas que no detectaron ningún caso de PA (n=7 estudios) no aportaron ninguna información sobre FP o FN (39, 48, 49, 62, 64, 65, 88) y en 17 programas, aunque se informó de la tasa de detección (VP) no aportaron los datos necesarios para realizar el cálculo de la sensibilidad y/o especificidad (38, 43-45, 51-55, 57-59, 63, 69-74, 77, 86, 87).

4.3.2.3 Tasa de falsos positivos y valor predictivo positivo

Ocho programas aportaron información sobre resultados falsos positivos (tabla 28). En términos generales y al igual que en el caso de la AMM, la evidencia sugiere que la implementación de la prueba de segundo nivel reduce el porcentaje de falsos positivos. Mencionar que la ausencia de efecto sobre el VPP probablemente sea debido al reducido número de estudios de cribado en una etapa que aportaron información útil. En este sentido, el programa nacional de cribado de Suiza informó que la implementación de la prueba de segundo nivel para AMM/PA redujo el porcentaje de FP cerca de un 75%, aumentando VPP del 6% al 27% (40).

Tabla 28. PA: falsos positivos y valor predictivo positivo

ESTUDIO	POBLACIÓN CRIBADA	VERDADEROS POSITIVOS	FALSOS POSITIVOS	%FP	VPP
Estudios de cribado en 1 etapa (n= 2 estudios)					
Martin-Rivada 2022 (46, 47) Cambra 2020 (91, 92)	592.822	8	184	0,032	4,17
Hassan 2016 (61)	25.276	1	18 ^a	0,071	5,26
TOTAL	618.098	9	202	0,033	4,26
Estudios de cribado en 2 etapas (n= 6 estudios)					
Maier 2023 (35)	1.777.264	5	43	0,024	11,6
Schnabel 2023 (36)	548.707	4	40	0,007	6,9
Held 2022 (37)	458.139	5	153	0,033	3,2
Pajares 2021 (39)	258.637	4	164	0,063	2,38
Sörensen 2020 (40)	1.000.334	7	150	0,015	3,85
Tangeraas 2020 (41, 90)	552.970	3	61	0,011	4,68
TOTAL	4.596.051	28	611	0,014	4,38
Notas: a: dato agregado del programa Abreviaturas: FP: falso positivo; VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo. Fuente: elaboración propia con datos de los estudios					

4.3.2.4 Falsos negativos y valor predictivo negativo

En la tabla 29 se describen los FN de los estudios que aportaron información al respecto.

En los programas que realizaron el cribado en una etapa, la información procedió de 5 estudios (39, 46, 47, 58, 61, 62). En global incluyeron 1.566.873 RN y ninguno registró FN.

En el caso de los programas que realizaron el cribado en dos etapas, la información procedió de 9 programas. En total se identificaron 2 FN procedentes de dos programas europeos (36, 40):

- En Alemania detectan 1 FN tras el cribado de aproximadamente 550.000 RN, pero sus autores no especificaron la causa (36).
- En el programa nacional de cribado de Suecia (40), se registró un FN de antes de la implementación de la prueba de segundo nivel (2014).

Los 8 programas de cribado en dos etapas restantes, informaron específicamente no registrar ningún FN durante el periodo de estudio.

Mencionar que en el estudio de Held et al (37) identificaron 2 FN para la PA en el periodo anterior a la implementación de la prueba de segundo nivel (89), sin embargo, su introducción permitió reducir el umbral de corte para C3 con lo que se hubiesen evitado esos dos FN.

Tabla 29. PA: falsos negativos y valor predictivo negativo

ESTUDIO	POBLACIÓN CRIBADA	FALSOS NEGATIVOS	VPN
Estudios de cribado en 1 etapa (n=5 estudios)			
Martin-Rivada 2021/22 (46, 47); Cambra 2020 (92)	592.822	0	100
Pajares 2021 (39)	144.615	0	100
Alfadhel 2017 (56)	775.000	0	-
Hassan 2016 (61)	25.276	0	100
Yunus 2016 (62)	29.160	0	-
Estudios de cribado en 2 etapas (n=9 estudios)			
Maier 2023 (35)	1.777.264	0	100
Schnabel 2023 (36)	548.707	1	99,99
Held 2022 (37)	458.139	0	100
NBS Portugal (81-86)	508.480	0	-
NBS Italia (38, 77-80)	1.607.855	0	-
Pajares 2021 (39)	258.637	0	100
Sörensen 2020 (40)	1.000.334	1	99,99
Tangeraas 2020 (41, 90)	552.970	0	100
Messina 2018 (73)	60.408	0	-
Abreviatura: VPN: valor predictivo negativo Fuente: elaboración propia			

4.3.2.5 Sobrediagnóstico

La información relativa a esta variable se presenta de forma conjunta en el apartado 3.3.2.5.

4.3.2.6 Aceptabilidad, calidad de vida

Ninguno de los estudios incluidos aportó información directa sobre la aceptabilidad de la prueba y programa, por lo que ésta se determinó de forma indirecta a través de la medida de la tasa de participación en el programa (ver apartado 4.3.1.2).

Ninguno de los estudios incluidos aportó información sobre la calidad de vida, pero en el apartado 4.3.4 se presenta información sobre la prevención de la morbimortalidad.

4.3.3 Mortalidad

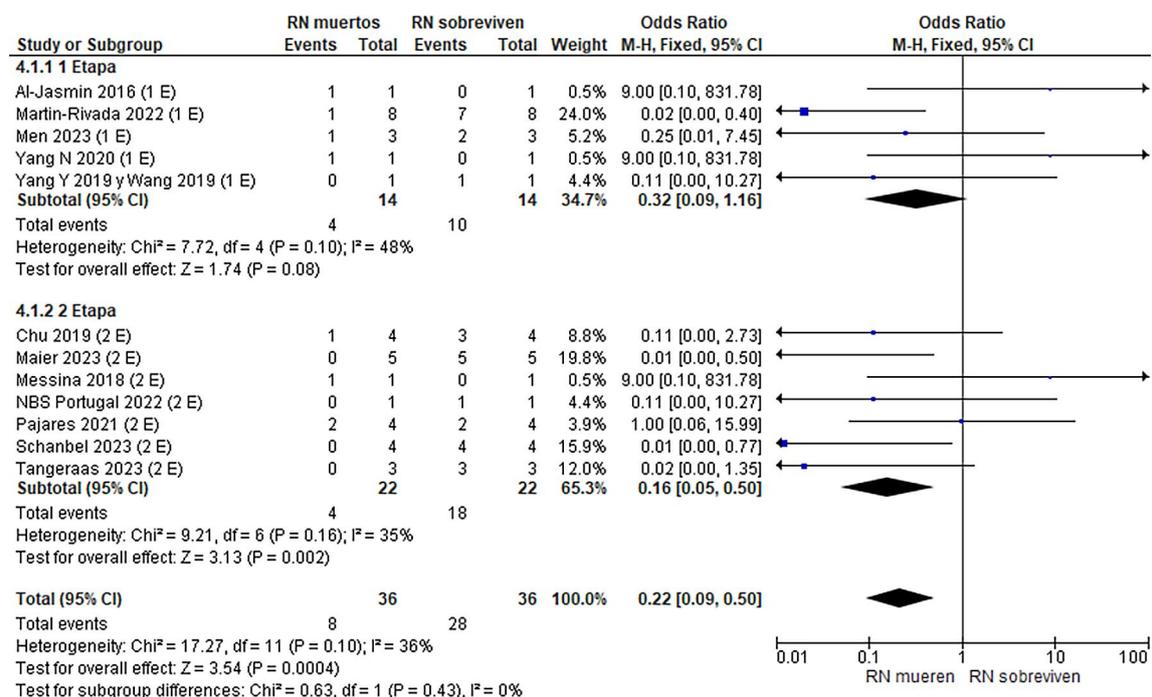
De los 33 estudios que arrojaban datos sobre identificación de PA, solo 14 (35, 36, 39, 41, 43, 45-47, 49, 52, 63, 73, 74, 81-86, 90) lo hacían sobre la variable mortalidad: 7 estudios de cribado en 1 etapa (39, 45-47, 49, 52, 63, 74) y 7 de cribado en 2 etapas (35, 36, 39, 43, 73, 81-86, 90). Sin embargo, de los 7 estudios con 1 etapa, solo 5 estudios (45-47, 52, 63, 74) detectaban casos de PA. Todos los estudios, tanto de 1 como de 2 etapas presentaban calidad moderada en la identificación de sesgos.

Para una población cribada de cerca de 9 millones de RN, se diagnosticaron 36 RN con PA y de ellos 8 muertes, 4 en cada uno de los grupos de cribado (1 etapa o 2 etapas), situando la tasa de mortalidad x 100.000 RN cribados en 0,09% y una tasa de letalidad del 4,5%.

Una vez diagnosticada la enfermedad, el riesgo de morir se reduciría un 78% [OR:0,22; IC95% (0,009-0,5); $\text{Ch}^2= 17,27$; $\text{I}^2=36\%$] (figura 11). El cribado en 1 etapa presentó una heterogeneidad moderada ($\text{I}^2=48\%$) y un OR:0,32, mientras el cribado en 2 etapas presentó también una

heterogeneidad moderada ($I^2=35\%$) y un OR:0,16. En ambos casos la heterogeneidad sugiere que hay cierta variabilidad entre los estudios incluidos; sin embargo, el cribado en 2 etapas presenta un riesgo de mortalidad menor. La heterogeneidad global ($I^2=36\%$), también es moderada por ello es importante considerar estas diferencias de riesgo al interpretar los resultados.

Figura 11. Forest Plot Mortalidad PA



Todas las muertes ocurren una vez diagnosticado el RN; sin embargo, con los datos disponibles no se pudo analizar si los RN fallecidos habían sido diagnosticados mediante cribado o por síntomas. Solo el estudio de Pajares (39) indicaba que los dos RN fallecidos eran sintomáticos, uno fallece a los 12 días y otro a los 2,5 meses.

Globalmente, el 22,22% de los RN diagnosticados con PA fallecieron (8/36), el 37,5% (3 RN) antes de los 15 días (39, 52, 63, 69). El 25% (2/8) fallece a los pocos meses (39, 45), uno de ellos tras abandonar el tratamiento (45), y otro 25% pasados los 3 años de vida (46, 47, 73), uno de ellos tras sufrir un fallo metabólico que produce insuficiencia respiratoria y muerte (46, 47). Finalmente, en un RN se desconoce el momento del fallecimiento (43), el autor solo aclara que lo hace sin recibir trasplante hepático. Además, el estudio de Al-Jasmi et al (63, 69) localiza otro RN que no se había sometido a la prueba de cribado y que muere a los dos años y uno más que diagnosticó clínicamente a los 10 días de vida y que tenía historia familiar.

No se pudo realizar ningún análisis en función del fenotipo, al no disponer de información.

A continuación, en la tabla 30 se presentan los resultados de mortalidad de los estudios individuales y en la tabla 31 el perfil de evidencia GRADE de la variable mortalidad para RN diagnosticados de PA.

Tabla 30. PA: mortalidad

Estudio	PAÍS	POBLACIÓN CRIBADA	VP	Nº FALLECIDOS	OBSERVACIONES	
Estudios de cribado en 1 etapa						
Men 2023 (45)	China	245.194	3	1	A los 42 días de vida, tras abandonar el tratamiento	
Martin-Rivada 2022 (46, 47, 91, 92)	España	592.822	8	1	A los 3,5 años de vida (descompensación metabólica, muerte por dificultad respiratoria)	
Pajares 2021 ^a (39)	España	144.615	0	0	-	
Zhang 2021 (49)	China	146.152	0	0	-	
Yang N 2020 (52)	China	58.651	1	1	A los 7 días de vida (debuta a los 2 días)	
Yang Y 2019 (74) Wang 2019 (55)	China	536.008	1	0	-	
Al-Jasmi 2016 (63) Al Hosani 2014 (69)	Emiratos Árabes	136.049	1	1	A los 15 días de vida (debuta a los 2 días)	
Lim 2014b (64)	Singapur	61.613	0	0	-	
TASA		1.921.104	14	4 (28,6%)	1:480.276	0,21/100.000 RN
Estudios de cribado en 2 etapas						
Maier 2023 (35)	Alemania	1.777.264	5	0	0	
Schanbel 2023 (36)	Alemania	548.707	4	0	0	
Tangeraaas 2023 (41, 90)	Noruega	552.970	3	0	0	
NBS Portugal (81-86)	Portugal	508.480	1	0	0	
Pajares 2021 ^a (39)	España	258.637	4	2	A los 12 días y 2,5 meses de vida (debutan antes del diagnóstico)	
Chu 2019 (43)	Taiwán	3.155.263	4	1	Sin trasplante	
Messina 2018 (73)	Sicilia	60.408	1	1	A los 3 años de vida (debuta a los pocos días de vida)	
Lim 2014 ^b (64)	Singapur	177.267	0	0		
TASA		7.038.996	22	4 (18%)	1:1.759.749	0,05/100.000 RN
TASA TOTAL		8.960.1000	36	8 (22%)	1:1.120.012	0,09/100.000 RN

Abreviatura: ni: no informa, VP: verdadero positivo
Fuente: elaboración propia

Tabla 31. Perfil GRADE de mortalidad para RN diagnosticados de PA

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Importancia	Certeza
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Mortalidad con diagnóstico de PA	Sobreviven con diagnóstico de PA	Relativo (95% IC)	Tasa Mortalidad Tasa letalidad		
Mortalidad en RN diagnosticados con PA												
12	estudios observacionales	no es serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguna	8/36 (2,2%)	28/36 (77,8%)	OR 0,22 (0,09 a 0,50)	Tasa mortalidad 1:1.090.153 Tasa letalidad 4,5%	CRITICA	⊕⊕⊕⊖ MODERADA

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio.
Fuente: elaboración propia con en plataforma GRADEproGDT.
Explicaciones:
a. Se ha considerado un riesgo de sesgo bajo (57%). Sin embargo, hay que tener en cuenta que el análisis es global de cribado en 1 y 2 etapas. Cuando se analiza por separado, los estudios de 1 etapa presentan un riesgo de sesgo bajo en el 71%, mientras los estudios de 2 etapas presentan un riesgo de sesgo dudoso/alto en el 57%.
b. La heterogeneidad de los estudios es moderada (I²=36%).

En resumen, los datos disponibles y la ausencia de estudios comparativos no permiten establecer conclusiones sobre el efecto del cribado sobre la mortalidad. La evidencia analizada sugiere que una vez diagnosticada la enfermedad, el riesgo de morir se podría reducir un 98%. La tasa de mortalidad de la PA fue próxima a 1 caso por cada 1.000.000RN y la tasa de letalidad del 4,5%.

4.3.4 Balance riesgo-beneficio

Período de latencia

De acuerdo con la información publicada en 9 de los 33 programas de cribado que investigaron la PA (35, 36, 39, 41, 46, 47, 52, 63, 69, 73, 81-86, 90), el 71,42% (20/28) de los casos de PA detectados mediante cribado presentaron síntomas antes de la realización de la prueba o antes de que los resultados estuvieran disponibles. El 10,7% (3/28) de los RN fallecen antes de los 15 días de vida y el 7,14% (2/28) después de los tres años. La edad a la que debutaron osciló entre los 2 y los 8 días de vida, falleciendo el 22,22% en este periodo (8/36).

En la tabla 32 se presentan los resultados de los estudios individuales que aportaron datos al respecto.

Tabla 32. PA: edad de debut, diagnóstico y evolución de los RN sintomáticos

Estudio	POBLACIÓN CRIBADA	VP	RN		Edad debut	Edad Dgto	Evolución
			Sinto	Asinto			
Estudios cribado 1 etapa (n=3 estudios)							
Martin-Rivada 2022 (46, 47, 91, 92)	592.822	8	6	2	2-8 días vida	11,5 días (7.5-18.5)	1 exitus a 3,5 años
Yang N 2020 (52)	58.651	1	1	0	2 días vida		1 exitus a los 7 días
Al-Jasmi 2016 (63) Al Hosani 2014 (69)	136.049	1	1	0	2 días vida	10-40 días	1 exitus a los 15 días
Estudios cribado 2 etapas (n=6 estudios)							
Maier 2023 (35)	1.777.264	5 ^a	2	2	3 días	22 días	Vivos
Schanbel 2023 (36)	548.707	4	1	3	6-7 días	7-8 días	ni
Tangeraas 2023 (41, 90)	552.970	3	3	0	3 días vida	4 días	Retraso global del desarrollo (3 RN)
NBS Portugal (81-86)	508.480	1	1		Antes confirmación	ni	ni
Pajares 2021 ^b (39)	403.252	4	3	1	antes dgto	ni	2 exitus: uno a los 12 días y otro a los 2,5 meses
Messina 2018 (73)	60.408	1	1	0	2-3 días	ni	1 exitus a los 3 años
TOTAL	2.312.632	28	19	8	2-8 días	4-40 días	
Abreviaturas: Sinto: sintomático, Asinto: asintomáticos, RN: recién nacidos, VP: verdaderos positivos, ni: no información, Dgto: diagnóstico a: De un paciente no se sabe si está clasificado como asintomático o sintomático b: Pacientes con cribado en 2 etapas Fuente: elaboración propia con datos de los estudios							

No se pudieron realizar análisis en función del fenotipo: únicamente el estudio de Hao (87) indicaba que los 7 RN con PA, el 57,14% fueron causados por variantes de PCCB y el 42,86% fueron causados por variantes de PCCA. Tampoco la edad de debut pudo ser analizada de forma grupal: en 5 de los estudios (35, 41, 52, 63, 69, 73, 90) los pacientes debutaron entre el 2º y 3º día de vida, otros dos estudios (36, 46, 47) referencian en un rango más amplio (2-8) días y por último, otros dos (39, 81-86) solo indican que debutan antes de la confirmación del diagnóstico del cribado.

Estado de salud al diagnóstico

El estado de salud de los RN a la hora del diagnóstico (mediante cribado), se analizó valorando si los pacientes presentaban o no síntomas en el momento del diagnóstico. La información fue aportada por 9 estudios (35, 36, 39, 41, 46, 47, 52, 63, 69, 73, 81-86, 90) de calidad moderada. Se realizó un metanálisis comparando el número de RN asintomáticos vs sintomáticos en el momento del diagnóstico y se establecieron dos subgrupos según las etapas del cribado, 1 etapa (46, 47, 52, 63, 69) y 2 etapas (35, 36, 39, 41, 73, 81-86, 90).

El análisis global, presentó una tendencia a favor del diagnóstico asintomático mediante cribado [OR:0,29; IC95% (0,11-0,78); $\text{Chi}^2=8,47$, $I^2=6\%$], es decir, 29% de los RN no presentarán síntomas en el momento del diagnóstico. Por cada 1000 RN cribado se diagnosticarían 296 menos con síntomas al diagnóstico. Hay que destacar que la heterogeneidad entre estudios fue del 6% lo que indica que la variabilidad entre estudios es pequeña o casi nula.

En la figura 12 se muestra del diagrama *forest plot* del estado de salud al diagnóstico de RN con PA, y en la tabla 33 se muestra el perfil de evidencia GRADE de esta variable.

Figura 12. Forest Plot del estado de salud al diagnóstico en RN con PA

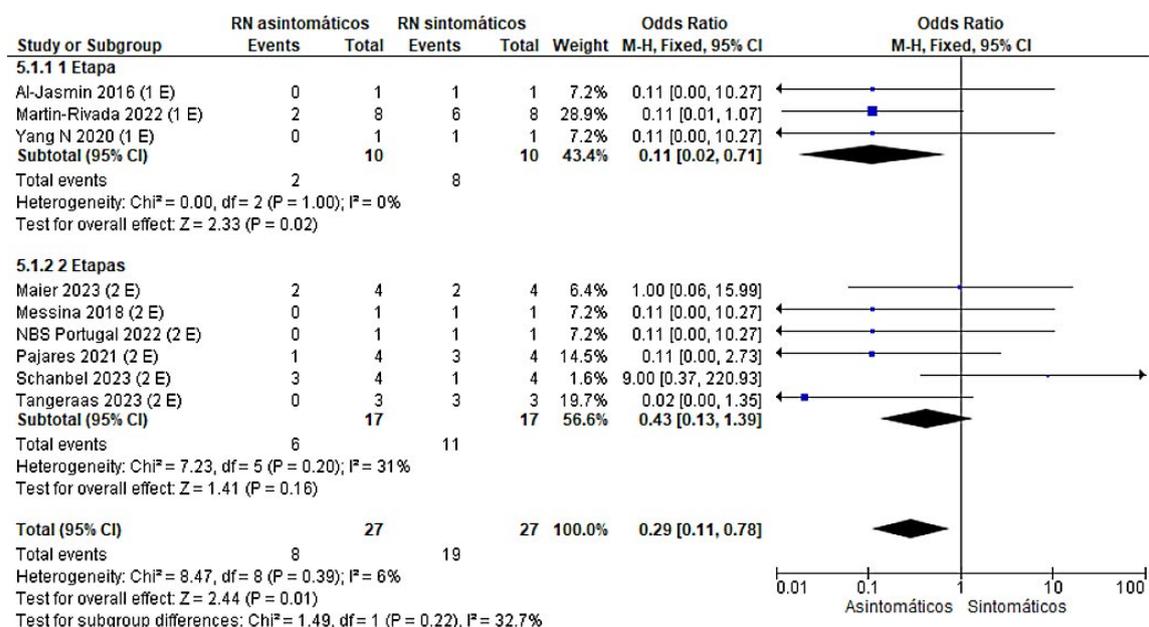


Tabla 33. Perfiles GRADE de estado de salud al diagnóstico de PA (asintomáticos vs sintomáticos)

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Importancia	Certeza
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Asintomáticos	Sintomáticos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Estado al diagnóstico de PA (asintomáticos vs sintomáticos)												
9	estudios observacionales	no es serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguna	8/27 (29.6%)	19/27 (70.4%)	OR 0,29 (0,11 a 0,78)	296 menos por 1000 (de 497 menos a 54 menos)	CRITICA	⊕⊕⊕⊖
Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio Fuente: elaboración propia mediante herramienta GRADEpro GTD Explicaciones a. Se consideró que el sesgo de los estudios era bajo ya que más de la mitad (56%) presentaban este valor, un 33% dudosos y solo un estudio (11%) un riesgo alto en el ítem de pruebas de referencia												

Edad al diagnóstico

Por otra parte, la edad del diagnóstico solo está recogida en 6 de los estudios (35, 36, 41, 46, 47, 63, 69, 90) oscilando entre los 4 y 22 días de vida. En el estudio de Martin-Rivada et al (46, 47) los pacientes asintomáticos (2/8) se derivaron a confirmación diagnóstica en unos 9,5 días de media (rango 6-15 días) y en los pacientes sintomáticos (6/8) la edad de debut se situó entre los 2-8 días de vida cursando con somnolencia, letargia, hipotonía, encefalopatía y vómitos, dificultad respiratoria.

Por otra parte, el estudio de Tangeraas et al (41) mostraba que los 3 casos diagnosticados de PA debutan a los 3 días de vida, antes del resultado del cribado (encefalopatía, vómitos, acidosis metabólica, hiperamonemia, convulsiones), obteniendo el diagnóstico se obtuvo a los 4 días de vida.

En resumen, los datos disponibles y la ausencia de estudios comparativos, no permiten establecer conclusiones sobre el efecto del cribado en la edad al diagnóstico. Para el conjunto de estudios analizados, la edad media al diagnóstico osciló entre los 4 y 22 días de vida.

Hallazgos incidentales

La información relativa a este apartado está recogida en el punto 3.3.4 de este informe, los resultados se presentaron conjuntamente para ambas acidemias.

Eficacia del tratamiento

Como en otras variables estudiadas no se pudo realizar un análisis agregado dado que son pocos los estudios que indicaron la evolución de los pacientes, incluso estos estudios no reflejaban todos los pacientes diagnosticados.

En el estudio de Men et al (45), 2 RN diagnosticados de PA fueron seguidos durante 6 años y mantuvieron una situación relativamente estable. En Martin-Rivada et al (46, 47), 7 de los 8 pacientes presentaron a largo plazo secuelas irreversibles (daño cognitivo), y 2 de ellos habían recibido un trasplante de hígado.

Pacientes que iniciaron el tratamiento nada más nacer debido a antecedentes familiares (confirmación a los 0 y 3 días de vida), permanecen estables (36). Por otra parte, los 3 RN diagnosticados en el estudio de Tangeraas et al (41, 90) debutaron antes del resultado del cribado a los 3 días de vida, el diagnóstico se obtuvo a los 4 días empezando a recibir tratamiento; sin embargo, todos ellos presentaron retraso global del desarrollo. Lo mismo ocurre con un RN que debutó a los pocos días de vida, que se deriva de inmediato e inicia tratamiento, pero fallece a los 3 años (73).

En resumen, no queda claro en los estudios que el tratamiento precoz evite secuelas en los pacientes.

4.3.5 Resultados económicos

La información relativa a este apartado está recogida en el apartado 3.4.5 de este informe, se presentaron conjuntamente para ambas acidemias.

4.4 Discusión

El presente informe, se ha realizado con la finalidad última de reevaluar el cumplimiento de los requisitos esenciales para la inclusión, en el programa de cribado neonatal de la cartera común de servicios del SNS, las acidemias metilmalónica y propiónica. Su objetivo es actualizar la evidencia existente sobre la efectividad clínica del cribado neonatal de estas dos enfermedades, para tratar de

solventar las incertidumbres identificadas en un trabajo previo (1). Para realizar este informe, se ha seguido el marco metodológico consensuado en la RedETS (4).

4.4.1 Discusión de la metodología

La información relativa a este apartado está recogida en el punto 3.4.1 de este informe, los resultados se presentaron conjuntamente para ambas academias.

4.4.2 Discusión riesgo-beneficio

Se realiza una breve discusión al final de cada desenlace.

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 AMM y PA 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 y analizado su grado de cumplimiento.

En síntesis, se trata de 18 criterios principales agrupados en cuatro categorías relativas a la enfermedad, a la prueba inicial de cribado, al diagnóstico de confirmación y tratamiento y al programa. A continuación, en la tabla 34 se responde específicamente para cada enfermedad, a cada uno de los criterios y se muestra su grado de cumplimiento.

Tabla 34. Criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre implantación de programas de cribado poblacional

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo en el SNS			
	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
	<p>1. ¿La enfermedad a cribar es un importante problema para la 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></p>	<p>AMM</p> <p>Se estima que la prevalencia global en el mundo es de 1,14 casos por cada 100.000 RN (1.516/190.299.777 RN, IC95%: 0,99 – 1,29; I²=95.5%). En Europa, la prevalencia media estimada es menor, de unos 0,33 casos por cada 100.000 RN. En España en 2019 se declararon un total de 5 casos (1:37.295 RN).</p> <p>Se han observado importantes diferencias en la prevalencia en función del método de detección. En este sentido, la prevalencia global estimada en la población con sospecha clínica es de 652,11/100.000 pacientes, y en Europa se sitúa en 431,65/100.000 personas. Sin embargo, la tendencia temporal ha mostrado un descenso progresivo en la población con sospecha clínica.</p>	✓
		<p>PA</p> <p>Se estima que la incidencia mundial al nacer es inferior a 1 caso por cada 100.000 RN. En Europa la prevalencia media estimada al nacer es de 0,33 casos por cada 100.000 RN (IC95%: 0,15-0,57). En España en 2019 se declararon un total de 5 casos (1:37.295).</p>	✓
Enfermedad	<p>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></p>	<p>AMM</p> <p>Es un trastorno metabólico de los ácidos orgánicos, mayormente de herencia autosómica recesiva, que incide en el catabolismo del propionato (propionil-CoA). Se origina tanto por una deficiencia (total o parcial) en la actividad de la enzima metilmalonil-CoA mutasa (MUT) (aproximadamente el 60% de los casos), como de una deficiencia de la síntesis de su cofactor adenosilcobalamina (AdoCbl). Se caracteriza por la acumulación de metabolitos derivados del catabolismo de aminoácidos de cadena ramificada en plasma, orina y otros fluidos corporales. Se distinguen dos formas principales en función del fenotipo: la AMM aislada y la AMM combinada con homocistinuria. Cada una de ellas se puede subclasificar en tres formas: i) <u>Forma neonatal grave</u>: con descompensaciones metabólicas agudas, que incluyen hiperamonemia y estrés neurológico; ii) <u>Forma aguda, intermitente de inicio tardío</u>: con episodios recurrentes de descompensaciones metabólicas; iii) <u>Forma crónica, progresiva de inicio tardío</u> con clínica heterogénea como hipotonía, dificultad respiratoria e retraso del desarrollo. Clínicamente se distinguen las siguientes formas: i) <u>Resistente a vitamina B₁₂</u> (mut⁰, cblB) es la forma clínica más común que puede ser mortal a pesar de una intervención terapéutica agresiva; ii) <u>Deficiencia parcial/sensible a B₁₂</u> (mut⁻, cblA/B, cblD variante 2), la clínica puede presentarse en los primeros meses o años de vida, en ocasiones en forma de crisis neonatal aguda, hasta que no se inicia el tratamiento los RN están expuestos a una descompensación metabólica que puede producir la muerte si no se instaura de forma temprana el tratamiento específico; iii) <u>Forma “benigna” o del adulto</u> (etiología no tan clara); iv) Déficit de metilmalonil-CoA epimerasa, muy poco frecuente.</p> <p>Tanto el inicio de la enfermedad como la presentación de los síntomas es muy variable (agudo, intermitente o crónico), y se produce desde el periodo neonatal hasta la edad adulta. Los pacientes con un déficit enzimático completo presentan síntomas graves desde los primeros días o semanas de vida como deterioro agudo general, acidosis metabólica e hiperamonemia, que sin tratamiento pueden llevar al coma y la muerte.</p> <p>El diagnóstico puede realizarse mediante: i) <u>Síntomas y signos clínicos</u> que incluyen vómitos, pérdida de peso, hipoglucemia, deterioro neurológico con hipotonía, irritabilidad y letargia. En casos de inicio tardío, que pueden ocurrir a cualquier edad, los síntomas son diversos e incluyen insuficiencia respiratoria, problemas neurológicos, así como alteraciones cardíacas y renales. Las complicaciones principales abarcan discapacidad intelectual, nefritis túbulo-intersticial con pérdida gradual de la función renal, trastornos neurológicos (especialmente en los ganglios basales), pancreatitis, retraso del crecimiento, inmunodeficiencia y atrofia del nervio óptico. En la forma neonatal clásica, los síntomas aparecen a partir del segundo día de vida con un deterioro agudo del estado general que pueden llevar a coma en el caso de una presentación neonatal temprana aguda. Un 30-50% de los pacientes identificados clínicamente con AMM aislada presentan síntomas durante la primera semana de vida y un 20% cuando se trata de la AMM combinada. ii) <u>Pruebas bioquímicas</u> en orina, plasma o líquido cefalorraquídeo, que muestran un aumento en los niveles de ácido metilmalónico, 3-hidroxi-propionato y la presencia de 2-metilcitrato, para la confirmación del diagnóstico. Los hallazgos incluyen acidosis metabólica, cetosis grave y persistente, elevación del balance aniónico e hiperamonemia. La medida de acilcarnitinas en sangre muestra una notable elevación de propionilcarnitina (C3), y la homocisteína plasmática ayuda a diferenciar entre los distintos tipos de AMM. Las GPC recomiendan la medición de ácidos orgánicos en la orina para el diagnóstico temprano de la AMM. iii) Para el <u>diagnóstico diferencial</u>, se requieren estudios enzimáticos y análisis genéticos moleculares. La enfermedad puede estar causada por defectos en cuatro genes diferentes (MMUT (subtipos mut), MMAA (cblA), MMAB (cblB) y MMADHC (cblD-MMA)). Mutaciones específicas en MMADHC también pueden ocasionar un fenotipo combinado de AMM y homocistinuria, o homocistinuria aislada. Es crucial confirmar el diagnóstico de AMM mediante pruebas bioquímicas y/o genéticas antes de iniciar el tratamiento. iv) <u>Pruebas prenatales</u>, son factibles, pero es necesario que el caso índice haya sido confirmado bioquímica y/o genéticamente, y que el estado del portador de los progenitores haya sido confirmado mediante análisis de mutaciones.</p> <p>La nueva evidencia favorece el grado de cumplimiento de este criterio de cribado en relación con el informe anterior.</p>	✓

Enfermedad	<p>PA</p> <p>Es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva causada por un déficit del enzima propionil-CoA carboxilasa. Se manifiesta en tres formas: i) <u>Neonatal grave</u>: es la más frecuente y se manifiesta de forma aguda durante los primeros días de vida con una descompensación metabólica y sufrimiento neurológico. Son RN que habitualmente sanos al nacimiento y con el inicio de la alimentación comienzan a desarrollar vómitos, somnolencia y rechazo de las tomas. Sin tratamiento evoluciona a letargia, convulsiones, coma y muerte. Con frecuencia se acompaña de acidosis metabólica, cetonuria, hipoglucemia e hiperamonemia. ii) <u>Forma aguda e intermitente de inicio tardío</u>: con episodios recurrentes de descompensaciones metabólicas. iii) <u>Forma tardía crónica y progresiva</u>: puede presentarse en la infancia, adolescencia o edad adulta. Tiene un cuadro clínico más heterogéneo que se desarrolla de manera progresiva con retraso del desarrollo, vómitos crónicos, intolerancia proteica, falta de crecimiento, hipotonía y, ocasionalmente, infarto de los ganglios basales y cardiomiopatía. Los pacientes pueden sufrir descompensaciones agudas con encefalopatía, convulsiones y/o coma en situaciones de estrés catabólico. A largo plazo, el retraso en el desarrollo y la miocardiopatía parecen ser las manifestaciones más comunes en los pacientes con PA.</p> <p>El diagnóstico puede realizarse mediante: i) <u>signos y síntomas clínicos</u> es complejo ya que pueden variar en su presentación y los pacientes pueden experimentar síntomas agudos o crónicos en cualquier etapa de la vida. En la forma neonatal clásica, los síntomas suelen aparecer desde el segundo día de vida. Se debe sospechar de presencia de PA en RN que presenten en los primeros días de vida: letargo, mala alimentación, vómitos e hipotonía. Cuando el inicio de la enfermedad es tardío se debe sospechar cuando existe un retraso en el desarrollo, una discapacidad intelectual, no progresar, problemas gastrointestinales crónicos, intolerancia a proteínas, psicosis aguda, hipotonía o trastorno del movimiento como distonía y coreoatetosis. ii) <u>Pruebas bioquímicas</u>: la deficiencia de propionil-CoA carboxilasa causa la acumulación de ácido propiónico y metabolitos relacionados en plasma y orina, generando varias irregularidades en pruebas de laboratorio. Se emplean técnicas como la determinación de ácidos orgánicos y aminoácidos, así como el análisis de acilcarnitinas en sangre. Los resultados comunes incluyen acidosis metabólica, elevación de lactato y cuerpos cetónicos en orina, junto con cambios en la excreción urinaria de ciertos metabolitos. La confirmación del diagnóstico se hace mediante pruebas de actividad enzimática o análisis genéticos en muestras de tejido. iii) <u>Diagnóstico diferencial</u>, se requieren estudios enzimáticos y análisis genéticos moleculares. Entre los diagnósticos diferenciales es importante tener en cuenta las acidemias orgánicas en todo RN con sospecha clínica de sepsis y otras multipatologías. iv) <u>Pruebas prenatales</u>: mediante cuantificación de la actividad de la PCC en amniocitos cultivados o células de vellosidades coriónicas. En casos en los que el análisis molecular no sea concluyente o no pueda realizarse, se puede realizar análisis bioquímicos con la determinación de 2-metilcitrato en líquido amniótico.</p>		✓
	<p>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?</p> <p><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%). Debe existir un marcador o factor de riesgo detectable en periodo de latencia y su relación con la enfermedad debe ser directa y causal.</i></p>	<p>La variabilidad clínica de presentación y edad de inicio de los síntomas impacta en el beneficio potencial de la detección precoz. En las formas de debut neonatal precoz, en los primeros días o semanas de vida, la capacidad diagnóstica pre-sintomática se ve limitada, aunque existe la oportunidad de adelantar la confirmación diagnóstica, siempre y cuando el RN no fallezca precozmente.</p> <p>AMM</p> <p>En base a los datos analizados aproximadamente el 41% de los casos de AMM detectados por cribado presentaron síntomas antes de la realización de la prueba o antes de que los resultados estuvieran disponibles. Para el conjunto de estudios analizados, la edad media al diagnóstico fue de unos 13 días de vida (rango 6-40) sin observar diferencias estadísticamente significativas en función de la estrategia de cribado (1 o 2 etapas). El 9% falleció en el 1º-2º mes de vida y el 29% presentó secuelas irreversibles (retraso cognitivo y del desarrollo).</p> <p>El análisis global sobre el estado de salud en el momento del diagnóstico, no mostró diferencias entre los grupos, aunque presentó una tendencia ligeramente favorable al diagnóstico asintomático mediante cribado [OR:0,82; IC95% (0,59-1,14); Chi2=29,94, I2=57%]. Por cada 1000 niños cribados se diagnosticarían 50 RN menos sin síntomas al diagnóstico.</p> <p>En España, en base a los datos del informe de evaluación del SICN de 2021, la edad media de detección a través del cribado de los RN con AMM fue de 13 días (mediana 8).</p> <p>En los pacientes con déficit enzimático completo existe un corto período libre de síntomas tras el nacimiento, y debutan en los primeros días o semanas de vida. Se caracteriza por un deterioro agudo general, acidosis metabólica e hiperamonemia. Sin tratamiento, la enfermedad progresa rápidamente hacia el coma y, en última instancia, la muerte. Los casos de inicio tardío pueden manifestarse en cualquier etapa de la vida, y su presentación clínica es altamente variada. Pueden incluir síntomas como insuficiencia respiratoria, manifestaciones neurológicas como encefalopatía y retraso en el desarrollo, así como alteraciones cardíacas y renales.</p> <p>La nueva evidencia favorece parcialmente el cumplimiento de este criterio de cribado en relación con el informe anterior (<80% de los RN se diagnostican en fase asintomática pero existe un ligero efecto protector a favor del cribado).</p>	≈

Enfermedad		<p>PA</p> <p>En base a los datos analizados aproximadamente el 72% de los casos de PA detectados por cribado presentaron síntomas antes de la realización de la prueba o antes de que los resultados estuvieran disponibles. La edad de debut osciló entre los 2 y los 8 días de vida y la media de edad al diagnóstico osciló entre los 4 y 22 días de vida. El 10,7% (3/28) fallece antes de los 15 días de vida y otro 10,7% presentó secuelas irreversibles (retraso global del desarrollo).</p> <p>El análisis global sobre el estado de salud en el momento del diagnóstico estimó que el cribado podría reducir en un 29% el riesgo de que los RN presenten síntomas al diagnóstico, por cada 1000 RN cribados se diagnosticarían 296 menos con síntomas al diagnóstico (OR:0,29; IC95%: 0,11-0,78).</p> <p>En España, en base a los datos del informe de evaluación del SICN de 2021, la edad media de detección a través del cribado de los RN con PA fue de 10 días (mediana 10).</p> <p>Las manifestaciones clínicas de la PA suelen ser inespecíficas y su inicio puede variar. En forma neonatal clásica se puede manifestar a partir del segundo día de vida. En cualquier caso, sin tratamiento, la enfermedad progresa rápidamente hacia letargia, convulsiones, coma y eventualmente la muerte. Los episodios de descompensación metabólica son más comunes en los primeros años de vida, a menudo desencadenados por situaciones de estrés catabólico como infecciones o cirugías.</p> <p>La nueva evidencia favorece parcialmente el cumplimiento de este criterio de cribado en relación con el informe anterior (<80% de los RN se diagnostican en fase asintomática pero existe un efecto protector a favor del cribado).</p>	≈
	<p>4. ¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado?</p> <p><i>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</i></p>	<p>Dado que se trata de enfermedades congénitas, actualmente no existen o no están implementadas medidas de prevención primaria para este tipo de enfermedades.</p> <p>AMM</p> <p>Las pruebas prenatales para la AMM son factibles, pero se recomienda que el caso índice haya sido confirmado bioquímicamente y genéticamente, y que el estado de portador de los padres haya sido verificado mediante análisis de mutaciones.</p> <p>PA</p> <p>El diagnóstico prenatal de la PA se puede llevar a cabo mediante la cuantificación de la actividad de la PCC en amniocitos cultivados o células de vellosidades coriónicas. En situaciones donde el análisis molecular no arroje conclusiones claras o no sea factible, se pueden realizar análisis bioquímicos, como la determinación de 2-metilcitrato en líquido amniótico.</p>	NA
Prueba de cribado	<p>5. ¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?</p> <p><i>La prueba con la que se inicia el proceso de cribado debe ser en principio sencilla de realizar e interpretar.</i></p>	<p>AMM y PA</p> <p>La prueba de cribado implica la obtención y análisis de una muestra de sangre del talón (y en ocasiones también de orina). Es necesario establecer un protocolo y algoritmo de cribado en el que se concrete y defina la edad de la toma de muestra (incluyendo situaciones especiales como la prematuridad o el bajo peso al nacer), la definición de los marcadores y umbrales de corte a utilizar, la definición de la clasificación de las muestras y derivación a confirmación diagnóstica y un protocolo o algoritmo de cribado. En este sentido se observa cierta variabilidad en los marcadores y umbrales de corte.</p> <p>La toma de muestra es segura y sencilla. En términos generales, las muestras se recogen entre las 24 y 168 horas (1-7 días) según los estudios de cribado en una etapa analizados. En el entorno europeo, todos los programas localizados incluyeron pruebas de segundo nivel (cribado en dos pasos) y realizaron la toma de muestra a partir de las 24 y las 72 horas después de nacer.</p> <p>En España, según los datos del informe de evaluación del SICN de 2021, la toma de muestra se realizó entre las 48-72 horas de vida para más del 95% de las muestras obtenidas en 12 de las 19 CC.AA. (rango nacional 48-216 horas de vida).</p> <p>La nueva evidencia favorece el grado de cumplimiento de este criterio de cribado en relación con el informe anterior.</p>	✓

<p>6. ¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?</p> <p><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>	<p>AMM</p> <p>El cribado de la enfermedad se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestras de sangre seca en papel, detectando concentraciones elevadas de propionilcarnitina (C3). El aumento de C3 no es patognómico y pueden presentarse alterados en otras condiciones como el déficit cbIC y cbID, déficit de holocarboxilasa sintetasa o déficit materno de vitamina B₁₂, por lo que es responsable de un elevado número de FP, razón por la que se utilizan diferentes ratios [C3/C2, C3/C4, C3/C0, C3/C16, C4/C3, C16/C17 y C3/Met] y metabolitos secundarios (C16:1-OH, C17). La incorporación de cocientes analíticos como propionilcarnitina/acetilcarnitina (C3/C2) y propionilcarnitina/carnitina libre (C3/C0), entre otros, ha mejorado la especificidad del cribado. Sin embargo, aún no puede distinguirse entre PA, AMM y trastornos como el déficit de holocarboxilasa sintetasa o el déficit materno de vitamina B₁₂. Por esta razón, diversos programas han incorporado pruebas de segundo nivel, que consisten en la determinación de ácido metilmalónico (MMA), ácido metilcítrico (MCA) y ácido 3OH-propionico (3-OH-PA).</p> <p>La sensibilidad de la prueba para la AMM obtuvo valores del 100% en la mayoría de los programas, excepto en dos que se redujo al 80% y 90% por la detección de 1 FN. Para evitar más FN los programas reducen el umbral de la C3. La especificidad de la prueba fue próxima al 99,9%. En función de la estrategia de cribado (1 vs 2 etapas) se observó que la implementación de la prueba de segundo nivel reducía de manera importante la tasa de rellamada (1,04% vs 0,055%) y de FP (0,06% vs 0,010%) con lo que mejoraba el VPP (4,6 vs 6,8).</p> <p>La nueva evidencia favorece el grado de cumplimiento de este criterio de cribado en relación con el informe anterior.</p>	<p>PA</p> <p>El cribado neonatal busca identificar a los RN en fase asintomática para mejorar el pronóstico mediante la detección de concentraciones elevadas de propionilcarnitina (C3). El análisis se realiza mediante MS/MS en muestras de sangre seca en papel. Se utilizan cocientes como C3/C2, C3/C0, C3/C16, C3/C4, C5/C3 y marcadores secundarios como metionina para reducir falsos positivos. Además, se ha confirmado una asociación entre alteraciones del metabolismo del propionato y un aumento de la concentración de hidroxihexadecanoilcarnitina (C16:1-OH). Estos marcadores también se emplean en el cribado de acidemias metilmalónicas y pueden estar alterados en otros trastornos.</p> <p>Las pruebas de segundo nivel se realizan en la mayoría de los estudios mediante la LC-MS/MS analizando, como en el caso de la AMM, el ácido metilmalónico (MMA), ácido metilcítrico (MCA) y ácido 3OH-propionico (3-OH-PA). Además de las pruebas de segundo nivel, existen exámenes de confirmación mediante el análisis bioquímico (ácidos orgánicos en orina, MMA en plasma y orina), estado de la vitamina B₁₂ y análisis genético.</p> <p>La sensibilidad de la prueba fue del 100% en todos los estudios, excepto en uno que registró 1 FN antes de la implementación de la prueba de segundo nivel. Las cifras de FN fueron muy bajas con una media de 0,14%. La especificidad también fue elevada y próxima al 99,9%. Al igual que para las acidemias metilmalónicas y dado que los marcadores utilizados son comunes, la implementación de la prueba de segundo nivel redujo la tasa de rellama y de FP. El VPP de la prueba se situó en torno al 4%.</p> <p>La nueva evidencia favorece el grado de cumplimiento de este criterio de cribado en relación con el informe anterior.</p>	<p>✓</p>
<p>7. ¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana (estudios piloto)?</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>AMM y PA</p> <p>La aceptabilidad de los programas de cribado neonatales es muy elevada en aquellos lugares en los que está implantado. En este sentido, los niveles de participación y cobertura mostrados por los estudios fueron próximos al 100% en los programas europeos de ámbito nacional.</p> <p>Además, el hecho de que la toma de muestras sea sencilla y segura (sangre del talón y, en su caso, de orina), facilita dicha participación.</p>	<p>✓</p>	<p>✓</p>
<p>8. ¿Son explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar?</p> <p><i>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.</i></p>	<p>AMM y PA</p> <p>La prueba de cribado de la AMM y PA se basa en la determinación de metabolitos biomarcadores (pruebas bioquímicas) y no en el cribado de mutaciones (pruebas genéticas).</p> <p>Se pueden realizar estudios enzimáticos y/o pruebas genéticas moleculares en cualquier paciente con diagnóstico bioquímico de AMM y PA. Los defectos en diferentes genes pueden causar AMM o PA. El fenotipo clínico está influenciado por el defecto enzimático subyacente (mut^o, mut⁻, cbIA, cbIB, cbID-MMA) y el genotipo (mut, MMAA, MMAB, MMADHC).</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>

Diagnóstico de confirmación y tratamiento	<p>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?</p> <p><i>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.</i></p>	<p>AMM</p> <p>El diagnóstico se basa en el análisis de ácidos orgánicos en orina mediante CG-MS/MS y el perfil de acilcarnitinas en sangre mediante MS/MS. Se observa una elevada excreción urinaria de ácido metilmalónico (MMA), acompañada de un aumento en la excreción de ácido metilcítrico (MCA), ácido 3-hidroxi-propiónico (3OH-PA y otros derivados del propionil-CoA. El análisis de acilcarnitinas en plasma muestra un perfil anómalo, con un predominio de propionilcarnitina (C3), una disminución de carnitina libre (C0) y un gran incremento de la razón C3/C0. El perfil de aminoácidos plasmáticos presenta anomalías no específicas, como niveles elevados de glicina y alanina. En los individuos con afectación grave, las concentraciones de ácido metilmalónico están muy aumentadas, tanto en sangre, como en orina y líquido cefalorraquídeo. La confirmación diagnóstica se realiza mediante la determinación de la actividad enzimática en fibroblastos de la metilmalonil-CoA mutasa y el análisis molecular de los genes MUT, MMAA, MMAB, MMADHC y MCEE.</p> <p>El objetivo del tratamiento es conseguir un desarrollo normal y un buen control metabólico, evitando descompensaciones y previniendo las complicaciones y secuelas irreversibles, reducir los metabolitos tóxicos y lograr un correcto estado nutricional y un óptimo desarrollo pondoestatural y neurocognitivo. Los pacientes con AMM requieren seguimiento médico de por vida con evaluaciones clínicas, nutricionales, bioquímicas, de neurodesarrollo y psicológicas, y cuyo objetivo es optimizar el desarrollo del paciente con un tratamiento dietético y farmacológico adaptado a la edad. Esto incluye la vigilancia regular de los parámetros metabólicos, junto con mediciones de la nutrición proteica y el estado nutricional general.</p> <p>El tratamiento incluye: administración de hidroxocobalamina (para los subtipos sensibles a B₁₂), carnitina, antibióticos (para reducir la flora intestinal) y antioxidantes, dieta hipoproteica e hipercalórica [para reducir las elevadas concentraciones de metabolitos, pero asegurando los requerimientos esenciales de los precursores de ácido propiónico (isoleucina, valina, metionina y treonina)], y trasplante hepático y/o renal (en pacientes con descompensaciones metabólicas frecuentes difíciles de estabilizar con tratamiento dietético y farmacológico), además del manejo adecuado de las descompensaciones, prestando especial atención durante enfermedades intercurrentes, en el que se debe evitar el ayuno prolongado de más de 4-6 horas.</p>	✓
		<p>PA</p> <p>El diagnóstico se realiza mediante la determinación de ácidos orgánicos en orina y acilcarnitinas en sangre. Se observa un aumento en la excreción de 3-hidroxipropionato y la presencia de metilcitrato, tigilglicina y propionilglicina en la orina, con ocasional detección de lactato. En plasma, se evidencia un incremento de propionilcarnitina (C3), disminución de carnitina libre (C0) y alta razón C3/C0. El perfil de aminoácidos en plasma puede mostrar un aumento de glicina, aunque no es específico para PA. La confirmación diagnóstica implica la determinación de la actividad enzimática de la PCC (propionil Co-A carboxilasa) o el análisis de los genes PCCA y PCCB.</p> <p>Las principales estrategias de tratamiento incluyen: dieta hipoproteica, suplementación con carnitina, vigilancia y monitorización. Se puede valorar el uso intermitente de antibióticos (neomicina o metronidazol) y fármacos laxantes. Esencial el manejo precoz de las descompensaciones metabólicas que requieren un adecuado aporte de proteínas y calorías para prevenir un mayor estado catabólico (restricción proteica dietética en aminoácidos precursores del ácido propiónico (valina, isoleucina, metionina y treonina) y ácidos grasos de cadena impar). Otra opción de tratamiento es el trasplante hepático.</p>	✓
	<p>10. ¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a beneficio en supervivencia (mortalidad prematura) y/o calidad de vida, y que sea más efectiva si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática?</p> <p><i>Existencia de un tratamiento más efectivo en fase pre-sintomática: 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>El cribado neonatal aumenta las posibilidades de diagnóstico temprano, especialmente en casos de aparición tardía, lo que puede reducir la mortalidad neonatal, aunque no previene la descompensación metabólica neonatal.</p> <p>AMM</p> <p>La supervivencia de los pacientes depende de la edad de aparición y del subtipo de enfermedad, presentando peor pronóstico las formas de inicio temprano que tienen un mayor riesgo de mortalidad.</p> <p>Para valorar la eficacia del tratamiento, se comparó su eficacia administrado en fase pre-sintomática versus fase sintomática, en términos de beneficio en supervivencia (no solo secuelas) y/o calidad de vida. El análisis conjunto no mostró diferencias significativas (OR:0,43; IC del 95%: 0,11 a 1,74; p=0,24) aunque sugiere un ligero efecto a favor.</p> <p>Aproximadamente el 41% de los casos de AMM detectados por cribado manifestaron síntomas antes de realizar la prueba o de obtener los resultados; el 9% fallece en el 1º-2º mes de vida y cerca del 30% presentó secuelas irreversibles.</p> <p>La nueva evidencia no aclara la incertidumbre identificada en el informe previo.</p> <p>PA</p> <p>No fue posible realizar un análisis agregado sobre la eficacia del tratamiento administrado en fase pre-sintomática versus sintomática, debido a la ausencia de datos. A nivel individual los estudios mostraron resultados heterogéneos por lo que no queda claro que el tratamiento administrado de forma precoz en fase asintomática evite la aparición de secuelas en los pacientes.</p> <p>Cerca del 72% de los casos de PA detectados por cribado presentaron síntomas antes de la realización de la prueba o antes de que los resultados estuvieran disponibles; el 10,7% (3/28) falleció antes de los 15 días de vida y otro 10,7% presentó secuelas irreversibles (retraso global del desarrollo), algunos de ellos después de haber iniciado tratamiento precoz.</p> <p>La nueva evidencia no permite establecer conclusiones al respecto, no aclara la incertidumbre identificada en el informe previo.</p>	≈
			≈

Diagnóstico de confirmación y tratamiento	11. ¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a ese problema de salud? <i>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.</i>	<p>AMM</p> <p>La supervivencia ha mejorado a lo largo de los últimos años y se atribuye a la mejora de las estrategias de tratamiento y monitorización de los pacientes. Tan pronto como se sospecha el diagnóstico AMM aislada, es crucial iniciar de inmediato el tratamiento metabólico, al tiempo que se confirma el diagnóstico. Los principios fundamentales del tratamiento incluyen proporcionar suplementos de vitamina B₁₂ a aquellos pacientes que se sabe que responden a esta vitamina; restringir las proteínas naturales en la dieta, especialmente aquellas que son precursoras de aminoácidos propiogénicos, al mismo tiempo que se asegura una ingesta adecuada de calorías; abordar las dificultades de alimentación y vómitos recurrentes par evitar el ayuno; proporcionar suplementos de carnitina; reducir la producción de propionato por parte de la flora intestinal; y brindar tratamiento de emergencia durante episodios de descompensación aguda con el objetivo de prevenir el catabolismo y minimizar el daño al sistema nervioso central. Para aquellos pacientes con inestabilidad metabólica significativa y/o insuficiencia renal, se puede considerar el trasplante de hígado y/o riñón. Es esencial realizar evaluaciones periódicas por parte de un equipo multidisciplinar que incluya, entre otros, especialista metabólico y dietista. Además, se deben evitar ciertos agentes o circunstancias, como el ayuno, el estrés, un aumento en la ingesta de proteínas, suplementos con los aminoácidos propiogénicos individuales valina e isoleucina, medicamentos o agentes nefrotóxicos, y agentes que prolongan el intervalo QTc en el electrocardiograma.</p>	✓
		<p>PA</p> <p>La supervivencia ha mejorado a lo largo de los últimos años y se atribuye a la mejora de las estrategias de tratamiento y monitorización de los pacientes. El tratamiento de la PA aguda descompensada constituye una emergencia médica que implica abordar los factores precipitantes, como infecciones y deshidratación, proporcionar glucosa y lípidos intravenosos para revertir el catabolismo, y gestionar la ingesta de proteínas. Para prevenir manifestaciones primarias, se indica un manejo dietético individualizado que conlleva una dieta baja en proteínas naturales para reducir la carga de aminoácidos precursores, y prevenir un estado catabólico. A su vez, es necesario realizar un aporte suficiente de proteínas y calorías para permitir la normalidad del crecimiento mediante suplementos vitamínicos y minerales. En cuanto a la farmacoterapia, los pacientes reciben suplemento de L-carnitina y metronidazol oral. El trasplante de hígado puede ser necesario en casos de descompensaciones frecuentes. Se debe vigilar estrechamente la ingesta de proteínas y estar atentos a factores estresantes catabólicos para prevenir descompensaciones metabólicas. Se deben evitar el ayuno prolongado y los medicamentos que prolonguen el intervalo QT en pacientes con anomalías cardíacas. También es importante evaluar a los familiares en riesgo para un diagnóstico y tratamiento tempranos.</p>	✓
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? <i>Evidencia de eficacia: la eficacia en la reducción del riesgo de mortalidad o morbilidad debe estar claramente demostrada, basado en estudios científicos de calidad, organismos o agencia independiente experta en evaluación de tecnologías sanitarias.</i>	<p>El objetivo principal del cribado neonatal es mejorar la morbimortalidad en lactantes. Dado que las enfermedades son raras, los ensayos clínicos aleatorizados son difíciles de realizar debido a la baja incidencia y a los posibles conflictos éticos. En este contexto, la evidencia científica disponible es principalmente observacional y limitada en cuanto a los beneficios a largo plazo de estos programas.</p> <p>Estudios recientes han demostrado que el cribado neonatal aumenta las posibilidades de diagnóstico temprano en pacientes con AMM y PA, especialmente en los casos de aparición tardía. Sin embargo, aunque el cribado pueda disminuir la mortalidad neonatal, puede que no prevenga la descompensación metabólica neonatal, debido a que los resultados del cribado no están disponibles.</p>	
		<p>AMM</p> <p>Para el conjunto de estudios analizados, la tasa de mortalidad de la AMM se situó en 2 muertes por cada 1.000.000 de RN y la tasa de letalidad fue del 10,5%. Una vez diagnosticada la enfermedad, el riesgo de morir fue del 2% [OR: 0,02; IC95% (0,01-0,04)]. Globalmente, el 9,5% de los RN diagnosticados con AMM mediante cribado fallecieron, en su mayoría pasado el primer mes de vida (62,5%; 10/16).</p> <p>Los datos disponibles y la ausencia de estudios comparativos no permiten establecer conclusiones sobre el efecto del cribado sobre la mortalidad. La evidencia sugiere que una vez diagnosticada la enfermedad, el riesgo de morir de la AMM se podría reducir un 98%.</p> <p>La nueva evidencia no aclara la incertidumbre identificada en el informe previo.</p>	≈
		<p>PA</p> <p>En el caso de la PA la tasa de mortalidad de 0,9 casos por cada 1.000.000 RN y la tasa de letalidad del 4,5%. Una vez diagnosticada la enfermedad, el riesgo de morir fue del 22% [OR:0,22; IC95% (0,009-0,5)]. Globalmente, el 22,22% de los casos identificadas fallecieron, el 37,5% antes de los 15 días de vida.</p> <p>Los datos disponibles y la ausencia de estudios comparativos no permiten establecer conclusiones sobre el efecto del cribado sobre la mortalidad. La evidencia sugiere que una vez diagnosticada la enfermedad, el riesgo de morir de la PA se podría reducir un 78%.</p> <p>La nueva evidencia no aclara la incertidumbre identificada en el informe previo.</p>	≈

Programa de cribado	<p>13. ¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos, en términos de prevención de discapacidad o muerte prematura?</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., valorar si es posible la carga prevenible de la enfermedad, el NNC y %FP.</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 recién nacidos detectados, donde la detección temprana puede reducir la morbimortalidad y las discapacidades asociadas, mejorando así su pronóstico vital. Sin embargo, dada la baja prevalencia de las enfermedades evaluadas, el número de recién nacidos 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 únicamente en el beneficio directo para el recién nacido. Por otro lado, los riesgos derivados del cribado se centran en los falsos positivos, que pueden causar ansiedad y preocupación en los padres, así como sobrediagnóstico y sobretratamiento de formas leves o asintomáticas de la enfermedad.</p>	
	<p>AMM</p> <p>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 dos etapas se podría considerar aceptable (0,0010%), y en términos de sobrediagnóstico, no se ha observado un aumento de su incidencia con la implementación del cribado.</p> <p>La nueva evidencia no aclara la incertidumbre identificada en el informe previo.</p>	≈	
	<p>PA</p> <p>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 dos etapas se podría considerar aceptable (0,014%). Sin embargo, se observa un posible sobrediagnóstico con la implementación del cribado debido a la detección de formas leves que de otro modo no se detectarían.</p> <p>La nueva evidencia no aclara la incertidumbre identificada en el informe previo.</p>	≈	
<p>14. ¿Cuál es la población diana definida?</p> <p><i>Debe existir una población diana bien definida y evidencia de que es el grupo en el que se espera la mejor relación riesgo-beneficio y sistemas fiables para identificar e invitar a todas las personas.</i></p>	<p>AMM y PA</p> <p>Los programas de detección temprana de enfermedades endocrino-metabólicas en RN tienen como objetivo principal abarcar a toda la población neonatal del área de referencia. Por lo general, estos programas se implementan en todos los hospitales y maternidades, tanto públicas como privadas, con el fin de asegurar que todos los RN tengan acceso a ellos.</p>	✓	
<p>15. ¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?</p> <p><i>Coste equilibrado: 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>AMM y PA</p> <p>En el año 2013 se realizó dentro del marco de la RedETS, una evaluación económica sobre el cribado neonatal de estas dos metabolopatías. La evaluación consistió en un modelo analítico de árbol de decisión y evaluó la posibilidad de ampliar el programa de cribado neonatal del SNS con la inclusión de la AMM y la PA comparando el beneficio en salud, el coste-efectividad de la estrategia de cribado frente al no cribado o diagnóstico clínico y el impacto presupuestario para el SNS. Consideró un horizonte temporal que abarcó toda la vida estimada del paciente, aplicó una tasa de descuento del 3% y la perspectiva del SNS.</p> <p>El resultado del análisis concluía que, en España, el cribado neonatal conjunto de la AMM y la PA era más costoso, pero más efectivo que la detección clínica. El incremento en los costes medios por neonato al implantar el cribado era de 3,43 €, y el incremento en la esperanza de vida media (AVAC) de 0,00016. Esto resultaría en un coste incremental por AVAC ganado de 21.405 €/AVAC. Al incorporar los costes asociados a la pérdida de productividad, el coste incremental disminuye hasta 15.233 €/AVAC. En base a estos resultados concluye que la implantación del cribado neonatal de la AMM y PA en España sería coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVAC. Convertidos a euros del 2024 estos valores corresponderían a 26.488 y 18.850 € respectivamente, lo que no cambiaría su posición respecto al umbral seleccionado.</p> <p>El análisis de sensibilidad mostró que los resultados eran robustos, estimándose una probabilidad del 80,5% de que el cribado neonatal de estas dos enfermedades sea coste-efectivo para una disponibilidad a pagar de referencia de 30.000 €/AVAC.</p>	✓	

Programa de cribado	<p>16. El programa completo, ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?</p> <p><i>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.</i></p>	<p>AMM y PA</p> <p>Los programas de cribado actualmente implementados en nuestro país parecen contar con una amplia aceptación tanto entre los profesionales de la salud como en el público en general. Es poco probable que la incorporación de las patologías evaluadas en este informe genere nuevas cuestiones jurídicas o sociales no abordadas anteriormente. No obstante, es fundamental considerar siempre la ética involucrada, asegurándose de ofrecer únicamente pruebas que hayan demostrado un balance beneficio/riesgo favorable.</p> <p>Dada la rareza de estos trastornos, podría existir la posibilidad de obtener resultados subóptimos en relación con los recursos invertidos y un balance menos favorable entre verdaderos y falsos positivos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que agregar nuevas patologías a un programa de cribado existente no necesariamente implica un incremento en costes o trabajo.</p>	✓
	<p>17. ¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?</p> <p><i>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.</i></p>	<p>MMA y PA:</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 de los individuos afectados. 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 2015, 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 de estas dos metabolopatías, AMM y PA, 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>La nueva evidencia favorece el grado de cumplimiento de este criterio de cribado en relación con respecto al informe anterior.</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>MMA y PA:</p> <p>Su implantación está facilitada por la sencillez de la prueba, al utilizar la misma muestra de sangre de talón que en los programas de cribado neonatal ya existentes y al hecho de que se integrará dentro del programa nacional de cribado neonatal. Además, hay que tener en cuenta que, en la actualidad, todas las CC.AA. cuentan con la tecnología necesaria para realizar este cribado (MS/MS).</p> <p>Con respecto a la carga de trabajo, hay que tener en cuenta el porcentaje de solicitud de nueva muestra (rellamada) por obtener un resultado dudoso o no concluyente en la prueba inicial de cribado, y el número de muestras que tras el proceso de cribado se envían a las unidades clínicas de seguimiento para diagnóstico confirmatorio, tratamiento y seguimiento. Los protocolos de cribado en una etapa aumentan de manera importante la carga de seguimiento clínico, la necesidad de repetir el cribado en las muestras dudosas y el número de casos que se envían a confirmación diagnóstica. Sin embargo, la utilización de umbrales de corte ajustados a la edad gestacional y/o peso al nacer y la incorporación de la LC-MS/MS como prueba de segundo nivel reducen de manera notoria la tasa de rellamadas y la carga de seguimiento clínico. En España, el cribado de la AMM y PA actualmente ya se realiza en 13 de las 19 CC.AA. y CiA.</p> <p>La nueva evidencia favorece el grado de cumplimiento de este criterio de cribado en relación con el informe anterior.</p>	✓
<p>Fuente: elaboración propia. ✓: cumple el criterio; x: no cumple el criterio; ≈: lo cumple parcialmente; NA: no aplica</p>			

Tabla 35. Comparativa del grado de cumplimiento de los requisitos clave

Criterio de implementación			AMM		PA	
			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%).	X	≈	X	≈
	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

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.	√	√	√	√
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 SESCS en el marco de RedETS (cita), en la que se analizó la eficiencia de incorporar la AMM y la AP al programa de cribado nacional. Se realizó un modelo de árbol de decisión desde la perspectiva del SNS, en el que se incorporaron los costes directos sanitarios y un horizonte temporal de toda la vida del paciente. El estudio indicó que para una disponibilidad a pagar de 30 000 €/AVAC como referencia, la incorporación del cribado neonatal de las acidemias propiónica y metilmalónica sería más coste-efectivo que continuar con su detección clínica. El análisis de sensibilidad probabilístico (simulación Monte Carlo) señaló que la probabilidad de no errar con la decisión de financiarlo se situaba en torno al 80,5%.	√	√	√	√
	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; x: no cumple el criterio; ≈: lo cumple parcialmente; NA: no aplica.

Autoría

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

María del Carmen Maceira Rozas. Técnica. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Selección de estudios, extracción, análisis y síntesis de datos, redacción, revisión y aceptación del documento.

Pawlowska Pawlowska Ewa. Economista. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Revisión de estudios económicos, redacción parcial y aceptación de la parte económica del informe.

Beatriz Casal Acción. Documentalista. 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. Administrativa. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

Revisores externos y otros colaboradores:

- **Ramón Vizoso Villares.** Servicio de Detección Precoz de Enfermedades. Dirección General de Salud Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.
- **Susana Castán Cameo.** Dirección General de Salud Pública. Consellería de Sanitat. Generalitat Valenciana.
- **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).
- **Ignacio Villar Gutiérrez.** Trabajador social. Samur Social Madrid. En representación de la Asociación Nacional de afectados y familiares con Acidemia Metilmalónica (ACIMET).
- **Carina Escobar Manero.** Presidenta de la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP).

Sociedades Científicas colaboradoras

- **Sociedad española de neonatología (SeNeo).**
- **Asociación Nacional de afectados y familiares con Acidemia Metilmalónica (ACIMET).**
- **Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP).**

Además, se contactó con las siguientes organizaciones científicas de las que no se obtuvo respuesta: Federación española de enfermedades metabólicas y hereditarias (FEEMH), Asociación

Española de errores congénitos del metabolismo (AECOM), Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), Sociedad española de errores innatos del metabolismo (SEEIM), Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM) – CIBER de Enfermedades Raras.

Declaración de intereses

Los/las autores/as, colaboradores/as expertos/as, representantes de asociaciones de pacientes y 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 ningún miembro del grupo de trabajo y revisores involucrados han declarado 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. Seoane Mato D, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectometría de masa en tándem. Parte II: acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, tirosinemia tipo I. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014. Disponible en: <http://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia-t201402Cribado-ECM-II.pdf>.
2. 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.
3. 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.
4. Puñal Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS; 2016. Informe N°.: avalia-t 2015/10. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.11940/9007>.
5. Consorcio AGREE. Instrumento Agree II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica [Internet]. Agreee Research Trust; 2009 [consultado noviembre 2023]. Disponible en: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Spanish.pdf.
6. 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.
7. 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.
8. Cochrane Scientific Committee. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool [Internet]. London: Cochrane; 2020 [consultado 10 mar 2023]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>.
9. 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.
10. Osteba Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. FLC 3.0. Fichas de Lectura Crítica [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Osteba; [Disponible en: <http://www.lecturacritica.com/es/>].
11. The GRADE Working Group. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (short GRADE) [Internet]. 2021 [consultado octubre 2023]. Disponible en: <https://www.gradeworkinggroup.org/>.
12. Institut national d'excellence en sante et en services sociaux (INESSS). Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectométrie de masse en tandem de l'acidémie méthylmalonique (MMA). Québec (QC): INESSS; 2019. Disponible en: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Avis_MMA.pdf.

13. Bueno Delgado MA, Castejón E, Moráis López A, Yahyaoui Macías R, Merinero Cortés B. Acidemias orgánicas. Diagnóstico y tratamiento de acidemia isovalérica, proiónica y metilmalónica. En: Gil Ortega D, editor. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Madrid: AECOM; 2018.
14. Orphanet [Base de datos en línea]. 2013. Methylmalonic acidemia with homocystinuria. Disponible en: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/26?name=ORPHA:26&mode=orpha>.
15. Orphanet [Base de datos en línea]. 2012. Methylmalonic acidemia without homocystinuria. Disponible en: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/293355?name=ORPHA:293355&mode=orpha>.
16. Buller Viqueira E, Muñoz Peralta F, Cabello Pulido J. Acidemia Metilmalónica. Rev Clin Med Fam 2016;9(3):232-6.
17. Jin L, Han X, He F, Zhang C. Prevalence of methylmalonic acidemia among newborns and the clinical-suspected population: a meta-analyse. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(25):8952-67. PubMed PMID: 34847798.
18. Almasi T, Guey LT, Lukacs C, Csetneki K, Voko Z, Zelei T. Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of methylmalonic acidemia (MMA) with a focus on MMA caused by methylmalonyl-CoA mutase (mut) deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):84. PubMed PMID: 31023387.
19. 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.
20. 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 2021. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024.
21. Forny P, Horster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. J Inherit Metab Dis. 2021;44(3):566-92. PubMed PMID: 2010733649.
22. Baumgartner MR, Horster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:130. PubMed PMID: 25205257.
23. American College of Medical Genetics and Genomics. ACT Sheets and Algorithm. Propionic and Methylmalonic Acidemia: C3 Elevated [Internet]. 2022 [actualizado septiembre 2022; consultado marzo 2024]. Disponible en: <https://www.acmg.net/PDFLibrary/C3-Algorithm.pdf>.
24. Methylmalonic acidemia. Clinical Genome Resource (ClinGen). 2022.
25. Lotz-Havla AS, Weiss KJ, Schiergens KA, Brunet T, Kohlhase J, Regenauer-Vandewiele S, et al. Subcutaneous vitamin B12 administration using a portable infusion pump in cobalamin-related remethylation disorders: a gentle and easy to use alternative to intramuscular injections. Orphanet J Rare Dis. 2021 May 12;16(1):215. PubMed PMID: 33980297.
26. Higashimoto T, Kim AY, Ogawa JT, Sloan JL, Almuqbil MA, Carlson JM, et al. High-dose hydroxocobalamin achieves biochemical correction and improvement of neuropsychiatric deficits in adults with late onset cobalamin C deficiency. JIMD Rep. 2020 Jan;51(1):17-24. PubMed PMID: 32071835.

27. Kacpura A, Frigeni M, Gunther K, Farach L. Clinical and biochemical outcomes in cobalamin C deficiency with use of high-dose hydroxocobalamin in the early neonatal period. *Am J Med Genet A*. 2022 Jun;188(6):1831-5. PubMed PMID: 35156754.
28. Matos IV, Castejon E, Meavilla S, O'Callaghan M, Garcia-Villoria J, Lopez-Sala A, et al. Clinical and biochemical outcome after hydroxocobalamin dose escalation in a series of patients with cobalamin C deficiency. *Mol Genet Metab*. 2013 Aug;109(4):360-5. PubMed PMID: 23746552.
29. Scalais E, Osterheld E, Geron C, Pierron C, Chafai R, Schlessner V, et al. Parenteral hydroxocobalamin dose intensification in five patients with different types of early onset intracellular cobalamin defects: Clinical and biochemical responses. *JIMD Rep*. 2019 Sep;49(1):70-9. PubMed PMID: 31497484.
30. Manoli I, Sloan JL, CP V. Isolated Methylmalonic Acidemia. 2005. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM (eds). *GeneReviews®* [Monografía en internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2005. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/>.
31. Varughese B, Madrewar D, Polipalli SK, Ramji S, Kapoor S. New approach for second-tier analysis of methylmalonic acid in dried blood spots using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Clin Diagn Res*. 2021;15(2):SC01-SC5. PubMed PMID: 2011443732.
32. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, editors *GeneReviews®* [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. 2005 [Updated 2022].
33. International Society for Neonatal Screening (ISNS). Screening panels 2023 [consultado marzo 2024]. Disponible en: <https://membership.isns-neoscreening.org/screening-panels?exp=ort=0&name=&disorder=43®ion=&country=&province=&pp=200>.
34. Almasi T, Guey LT, Lukacs C, Csetneki K, Voko Z, Zelei T. Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):40. PubMed PMID: 30760309.
35. 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 Inher Metab Dis*. 2023 Nov;46(6):1043-62. PubMed PMID: 37603033.
36. Schnabel E, Kolker S, Gleich F, Feyh P, Horster F, Haas D, et al. Combined Newborn Screening Allows Comprehensive Identification also of Attenuated Phenotypes for Methylmalonic Acidurias and Homocystinuria. *Nutrients*. 2023;15(15):3355.
37. Held PK, Singh E, Scott Schwoerer J. Screening for Methylmalonic and Propionic Acidemia: Clinical Outcomes and Follow-Up Recommendations. *Int J Neonatal Screen*. 2022;8(1):13. PubMed PMID: 35225935.
38. Ruoppolo M, Malvagia S, Boenzi S, Carducci C, Dionisi-Vici C, Teofoli F, et al. Expanded Newborn Screening in Italy Using Tandem Mass Spectrometry: Two Years of National Experience. *Int J Neonatal Screen*. 2022 Aug 9;8(3). PubMed PMID: 35997437.
39. Pajares S, Arranz JA, Ormazabal A, Del Toro M, Garcia-Cazorla A, Navarro-Sastre A, et al. Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B12 related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):195.

40. Sorensen L, von Döbeln U, Ahlman H, Ohlsson A, Engvall M, Naess K, et al. Expanded Screening of One Million Swedish Babies with R4S and CLIR for Post-Analytical Evaluation of Data. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(2):42.
41. 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.
42. Weiss KJ, Roschinger W, Blessing H, Lotz-Havla AS, Schiergens KA, Maier EM. Diagnostic Challenges Using a 2-Tier Strategy for Methylmalonic Acidurias: Data from 1.2 Million Dried Blood Spots. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(4):268-76.
43. Chu T-H, Chien Y-H, Lin H-Y, Liao H-C, Ho H-J, Lai C-J, et al. Methylmalonic acidemia/propionic acidemia - the biochemical presentation and comparing the outcome between liver transplantation versus non-liver transplantation groups. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):73.
44. 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.
45. Men S, Liu S, Zheng Q, Yang S, Mao H, Wang Z, et al. Incidence and genetic variants of inborn errors of metabolism identified through newborn screening: A 7-year study in eastern coastal areas of China. *Mol Genet Genomic Med*. 2023;11(6):e2152.
46. Martin-Rivada A, Cambra Conejero A, Martin-Hernandez E, Morais Lopez A, Belanger-Quintana A, Canedo Villarroya E, et al. Newborn screening for propionic, methylmalonic acidemia and vitamin B12 deficiency. Analysis of 588,793 newborns. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;35(10):1223-31.
47. 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 reports*. 2022;63(2):146-61.
48. Zhou M, Deng L, Huang Y, Xiao Y, Wen J, Liu N, et al. Application of the Artificial Intelligence Algorithm Model for Screening of Inborn Errors of Metabolism. *Front Pediatr*. 2022;10:855943. PubMed PMID: 2017570344.
49. Zhang R, Qiang R, Song C, Ma X, Zhang Y, Li F, et al. Spectrum analysis of inborn errors of metabolism for expanded newborn screening in a northwestern Chinese population. *Sci Rep*. 2021;11(1):2699.
50. Ma SJ, Guo QH, Zhang ZX, He ZA, Yue AZ, Song ZS, et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in newborns from Xinxiang city in China. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(5):e23159.
51. Mohamed S, Elsheikh W, Al-Aqeel AI, Alhashem AM, Alodaib A, Alahaideb L, et al. Incidence of newborn screening disorders among 56632 infants in Central Saudi Arabia. A 6-year study. *Saudi Med J*. 2020;41(7):703-8.
52. Yang N, Gong L-F, Zhao J-Q, Yang H-H, Ma Z-J, Liu W, et al. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Beijing. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(5):639-45.

53. 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(101560621):122.
54. Lin Y, Zheng Q, Zheng T, Zheng Z, Lin W, Fu Q. Expanded newborn screening for inherited metabolic disorders and genetic characteristics in a southern Chinese population. *Clin Chim Acta.* 2019;494:106-11. PubMed PMID: 2001728043.
55. 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(101560621):1052.
56. Zhou W, Li H, Wang C, Wang X, Gu M. Newborn screening for methylmalonic acidemia in a Chinese population: Molecular genetic confirmation and genotype phenotype correlations. *Front Genet.* 2019;10(JAN):726. PubMed PMID: 627170503.
57. Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;16(101624422):5-10.
58. Alfadhel M, Al Othaim A, Al Saif S, Al Mutairi F, Alsayed M, Rahbeeni Z, et al. Expanded Newborn Screening Program in Saudi Arabia: Incidence of screened disorders. *J Paediatr Child Health.* 2017;53(6):585-91. PubMed PMID: 616585300.
59. Alratrout R, Alsadah Z, Ansari N. The frequency of inherited metabolic and endocrine disorders in the eastern and north-western Jawf provinces of Saudi Arabia: Four years data from the newborn screening department, ministry of health, Dammam. *Current Pediatric Research.* 2017;21(4):665-73. PubMed PMID: 620550464.
60. Han B, Cao Z, Tian L, Zou H, Yang L, Zhu W, et al. Clinical presentation, gene analysis and outcomes in young patients with early-treated combined methylmalonic acidemia and homocysteinemia (cblC type) in Shandong province, China. *Brain Dev.* 2016;38(5):491-7.
61. 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.
62. Yunus ZM, Rahman SA, Choy YS, Keng WT, Ngu LH. Pilot study of newborn screening of inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in Malaysia: outcome and challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(9):1031-9.
63. Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid AK. Inborn Errors of Metabolism in the United Arab Emirates: Disorders Detected by Newborn Screening (2011-2014). *JIMD Rep.* 2016;28:127-35. PubMed PMID: 26589311.
64. Lim JS, Tan ES, John CM, Poh S, Yeo SJ, Ang JSM, et al. Inborn error of metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8year journey from pilot to current program. *Mol Genet Genomic Med.* 2014;113(1):53-61. PubMed PMID: 53280798.
65. Therrell BL, Lloyd-Puryear MA, Camp KM, Mann MY. Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: Ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning. *Mol Genet Genomic Med.* 2014;113(1):14-26. PubMed PMID: 53265052.

66. Bourque DK, Mellin-Sanchez LE, Bullivant G, Cruz V, Feigenbaum A, Hewson S, et al. Outcomes of patients with cobalamin C deficiency: A single center experience. *JIMD reports*. 2021;57(1):102-14.
67. Liang L, Ling S, Yu Y, Shuai R, Qiu W, Zhang H, et al. Evaluation of the clinical, biochemical, genotype and prognosis of mut-type methylmalonic acidemia in 365 Chinese cases. *J Med Genet*. 2023;61(1):8-17. PubMed PMID: 37316190.
68. Thiboonboon K, Leelahavarong P, Wattanasirichaigoon D, Vatanavicharn N, Wasant P, Shotelersuk V, et al. An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134782.
69. Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, El-Assiouty L, Saade D, et al. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. *East Mediterr Health J*. 2014;20(1):17-23.
70. Yang C, Wei N, Li M, Xie K, Li J-Q, Huang C-G, et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):110-.
71. Yang C, Zhou C, Xu P, Jin X, Liu W, Wang W, et al. Newborn screening and diagnosis of inborn errors of metabolism: A 5-year study in an eastern Chinese population. *Clin Chim Acta*. 2020;502:133-8. PubMed PMID: 31893530.
72. Tan J, Dayu C, Chang R, Pan L, Jinling Y, 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.
73. Messina M, Meli C, Raudino F, Pittalà A, Arena A, Barone R, et al. Expanded Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry: Seven Years of Experience in Eastern Sicily. *Int J Neonatal Screen*. 2018;4(2):12-NA.
74. Yang Y, Wang L, Wang B, Liu S, Yu B, Wang T. Application of Next-Generation Sequencing Following Tandem Mass Spectrometry to Expand Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism: A Multicenter Study. *Front Genet*. 2019;10:86. PubMed PMID: 30838026.
75. Khneisser I, Adib S, Assaad S, Megarbane A, Karam P. Cost-benefit analysis: newborn screening for inborn errors of metabolism in Lebanon. *J Med Screen*. 2015;22(4):182-6. PubMed PMID: 26062758.
76. Zhao Z, Chen C, Sun X, Zhou D, Huang X, Dong H. Newborn screening for inherited metabolic diseases using tandem mass spectrometry in China: Outcome and cost-utility analysis. *J Med Screen*. 2022;29(1):12-20. PubMed PMID: 34102920.
77. Italian Society for the Study or Inherited Metabolic Diseases and Newborn Screening (SIMMESN). Rapporto tecnico sui Programmi di Screening Neonatale in Italia. Anno 2022. Bologna: SIMMESN; 2023. Disponibile en: <https://www.simmesn.it/it/documenti/rapporti-tecnici-screening-neonatale.raw?view=document&id=236>.
78. Italian Society for the Study or Inherited Metabolic Diseases and Newborn Screening (SIMMESN). Rapporto tecnico sui Programmi di Screening Neonatale in Italia. Anno 2021. Bologna: SIMMESN; 2022. Disponibile en: <https://www.simmesn.it/it/documenti/rapporti-tecnici-screening-neonatale.raw?view=document&id=147>.

79. Italian Society for the Study of Inherited Metabolic Diseases and Newborn Screening (SIMMESN). Rapporto tecnico sui Programmi di Screening Neonatale in Italia. Anno 2019. Bologna: SIMMESN; 2021. Disponible en: <https://www.simmesn.it/it/documenti/rapporti-tecnici-screening-neonatale.raw?view=document&id=110>.
80. Italian Society for the Study of Inherited Metabolic Diseases and Newborn Screening (SIMMESN). Rapporto tecnico sui Programmi di Screening Neonatale in Italia. Anno 2020. Bologna: SIMMESN; 2021. Disponible en: <https://www.simmesn.it/it/documenti/rapporti-tecnici-screening-neonatale.raw?view=document&id=111>.
81. Vilarinho L, Garcia P, Pinho e Costa P. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: relatório 2017. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP; 2018. Disponible en: <https://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/5705>.
82. Vilarinho L, Garcia P, Pinho e Costa P, Comissão Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: relatório 2018. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP; 2018. Disponible en: <https://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/6397>.
83. Vilarinho L, Garcia P, Pinho e Costa P, Comissão Executiva do Programa. Programa Nacional de Rastreo Neonatal: relatório 2019. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP; 2020. Disponible en: <https://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/7259>.
84. Vilarinho L, Garcia P, Pinho e Costa P, Comissão Executiva do Programa. Programa Nacional de Rastreo Neonatal: relatório 2020. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP; 2021. Disponible en: <https://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/7787>.
85. Vilarinho L, Garcia P, Pinho e Costa P, Comissão Executiva do Programa. Programa Nacional de Rastreo Neonatal: relatório 2021. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP; 2022. Disponible en: <https://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/8444>.
86. Vilarinho L, Garcia P, Pinho e Costa P, Comissão Executiva do Programa. Programa Nacional de Rastreo Neonatal: relatório 2022. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP; 2023. Disponible en: <https://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/8801>.
87. Hao L, Liang L, Gao X, Zhan X, Ji W, Chen T, et al. Screening of 1.17 million newborns for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry in Shanghai, China: A 19-year report. *Mol Genet Genomic Med.* 2024;141(1):108098. PubMed PMID: 2028889661.
88. Al Qurashi M, Alahmadi S, Mustafa A, Aga SS, Al Hindi M, Ahmed A, et al. Incidence of Inborn Errors of Metabolism in Newborn Infants: Five Years' Single-Center Experience, Jeddah, Saudi Arabia. *Clin Pediatr (Phila).* 2023;62(12):1523-30. PubMed PMID: 2022358129.
89. Scott Schwoerer J, Clowes Candadai S, Held PK. Long-term outcomes in Amish patients diagnosed with propionic acidemia. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;16(101624422):36-8.
90. Tangeraas T, Ljungblad UW, Lutvica E, Kristensen E, Rowe AD, Bjorke-Monsen AL, et al. Vitamin B12 Deficiency (Un-)Detected Using Newborn Screening in Norway. *Int J Neonatal Screen.* 2023;9(1):3. PubMed PMID: 36648770.
91. Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad. Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la Comunidad de Madrid. Informe de evaluación anual. Año 2021. Madrid: Comunidad de Madrid; 2023. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/informe_de_evaluacion_cribado_neonatal_2021.pdf.

92. Cambra Conejero A, Martínez Figueras L, Ortiz Temprado A, Blanco Soto P, Martín 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;94:1-15.
93. Malvagia S, Forni G, Ombrone D, la Marca G. Development of Strategies to Decrease False Positive Results in Newborn Screening. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(4):84.
94. Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale. Informes Periódicos de Orphanet - Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. 2023. Disponible en: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf.
95. Castilla I, Vallejo-Torres L, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Dulín Íñiguez E, Espada M, et al. Coste-efectividad del cribado neonatal de las acidemias propiónica y metilmalónica. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.
96. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, et al. Searching for and selecting studies. 2021. En: Higgins J, Thomas J (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Monografía en internet]. Cochrane; 2021. [consultado 04 nov 2021]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04>.
97. Hausner E, Waffenschmidt S, Hafstad E, Harboe I, Isabel-Gómez R. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2019.
98. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Scottish Intercollegiate Guidelines Network [Sede web]. SIGN; 2020 [consultado 31 may 2021]. Search filters; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/>.
99. Reischl-Hajjabadi AT, Schnabel E, Gleich F, Mengler K, Lindner M, Burgard P, et al. Clinical outcomes and survival of individuals with methylmalonic acidemia, propionic acidemia, classic homocystinuria, and remethylation disorders identified through newborn screening. medRxiv. 2023. PubMed PMID: 2027603062.
100. Reischl-Hajjabadi AT, Schnabel E, Gleich F, Mengler K, Lindner M, Burgard P, et al. Outcomes after newborn screening for propionic and methylmalonic acidemia and homocystinurias. *J Inherit Metab Dis*. 2024 Apr 2. PubMed PMID: 38563533.
101. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. 2016. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al. (eds). *GeneReviews®* [Monografía en internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22593918>.
102. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'acidémie propionique (PA). Québec (QC): INESSS; 2019.
103. Ramsay J, Morton J, Norris M, Kanungo S. Organic acid disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):472. PubMed PMID: 30740403.
104. Wongkittichote P, Ah Mew N, Chapman KA. Propionyl-CoA carboxylase - A review. *Mol Genet Metab*. 2017;122(4):145-52. PubMed PMID: 29033250.
105. Zhou GP, Jiang YZ, Wu SS, Kong YY, Sun LY, Zhu ZJ. Liver Transplantation for Propionic Acidemia: Evidence From a Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation*. 2021;105(10):2272-82. PubMed PMID: 33093405.

106. Critelli K, McKiernan P, Vockley J, Mazariegos G, Squires RH, Soltys K, et al. Liver Transplantation for Propionic Acidemia and Methylmalonic Acidemia: Perioperative Management and Clinical Outcomes. *Liver Transpl.* 2018;24(9):1260-70. PubMed PMID: 30080956.
107. Curnock R, Heaton ND, Vilca-Melendez H, Dhawan A, Hadzic N, Vara R. Liver Transplantation in Children With Propionic Acidemia: Medium-Term Outcomes. *Liver Transpl.* 2020;26(3):419-30. PubMed PMID: 31715057.
108. Haijes HA, Jans JJM, Tas SY, Verhoeven-Duif NM, van Hasselt PM. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(5):730-44. PubMed PMID: 31119747.
109. European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (EIMD). Propionic Aciduria [consultado 5 marzo 2024]. Disponible en: <https://www.e-imd.org/files/medias/files/diseases/PropionicAciduria.pdf>.
110. Tuncel AT, Boy N, Morath MA, Horster F, Mutze U, Kolker S. Organic acidurias in adults: late complications and management. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(5):765-76. PubMed PMID: 29335813.
111. Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(6):682-93. PubMed PMID: 27653704.
112. Witters P, Debbold E, Crivelly K, Vande Kerckhove K, Corthouts K, Debbold B, et al. Autism in patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2016;119(4):317-21. PubMed PMID: 27825584.
113. Pena L, Burton BK. Survey of health status and complications among propionic acidemia patients. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(7):1641-6. PubMed PMID: 22678880.
114. Fernandez-Lainez C, Aguilar-Lemus JJ, Vela-Amieva M, Ibarra-Gonzalez I. Tandem mass spectrometry newborn screening for inborn errors of intermediary metabolism: abnormal profile interpretation. *Curr Med Chem.* 2012;19(26):4511-22. PubMed PMID: 22934775.
115. la Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31 Suppl 2:S395-404. PubMed PMID: 18956250.
116. Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):470-5. PubMed PMID: 22000754.
117. 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.
118. Chace DH, DiPerna JC, Kalas TA, Johnson RW, Naylor EW. Rapid diagnosis of methylmalonic and propionic acidemias: quantitative tandem mass spectrometric analysis of propionylcarnitine in filter-paper blood specimens obtained from newborns. *Clin Chem.* 2001;47(11):2040-4. PubMed PMID: 11673377.

Anexos

Anexo A. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en septiembre de 2023, con límite temporal desde mayo de 2013 y realizando actualizaciones periódicas hasta febrero de 2024. Se ha empleado una estrategia de búsqueda específica para cada base de datos que se presenta a continuación:

- 1 **Búsqueda específica sobre programas de cribado**
 Informes de evaluación de las agencias de tecnologías sanitarias
 Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas
 Bases de datos generales

- 2 **Búsqueda específica sobre la enfermedad**
 Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas e informes de evaluación

Cochrane Library (Wiley). Septiembre 2023		
ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
#1	(metaboli* or enzyme*):ti,ab,kw AND (error or errors or defect* or disorder* or disease*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	72334
#2	(spectrometr*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24
#3	(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)	15521
#4	#1 AND #2 AND #3	0
#5	("Propionyl-CoA Carboxylase" or "Propionyl CoA Carboxylase"):ti,ab,kw AND (deficienc*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#6	(Ketotic):ti,ab,kw AND (Glycinaemia* or Glycinemia* or Hyperglycinemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#7	((PCC AND Deficienc*) or Propionicaciduria*):ti,ab,kw OR (Propionic AND (acidemia or aciduria*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	52
#8	(methylmalonic or "methyl malonic"):ti,ab,kw AND (acidemia or Aciduria):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22
#9	(methylmalon* or cobalamin):ti,ab,kw AND (deficiency or acidemia or aciduria):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	203
#10	(methylmalonic AND acid AND blood):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	137
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	282
#12	#11 AND #3 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	0
#13	#11 AND #2 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	0
#14	#11 AND #4 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	0

International HTA database. Septiembre 2023		
#	Términos de búsqueda	N.º de ítems
#2	((metaboli* or enzyme*) AND (error or errors or defect* or disorder* or disease*)) AND (spectrometr* or tandem) AND (neonat* or "neo natal" or newborn* or "new born" or infant*) FROM 2013 TO 2023	2
#3	#1 OR #2	12

Brisa (REDE TSA). Septiembre 2023		
ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
1	(mh:(metilmalónica))	0
2	(mh:(propiónica))	0
3	(mh:(cribado metabolopatías))	0

Epistemonikos. septiembre 2023		
ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
#1	(title:(("Propionyl-CoA Carboxylase" OR "Propionyl CoA Carboxylase") AND (deficienc*)) OR abstract:(("Propionyl-CoA Carboxylase" OR "Propionyl CoA Carboxylase") AND (deficienc*))) OR (title:(("Ketotic" AND (Glycinaemia* OR Glycinemia* OR Hyperglycinemia*)) OR abstract:(("Ketotic" AND (Glycinaemia* OR Glycinemia* OR Hyperglycinemia*))) OR (title:(("PCC AND Deficienc*") OR Propionicaciduria* OR (Propionic AND (acidemia OR aciduria*))) OR abstract:(("PCC AND Deficienc*") OR Propionicaciduria* OR (Propionic AND (acidemia OR aciduria*))) OR (title:(("methylmalonic OR "methyl malonic") AND (acidemia OR Aciduria)) OR abstract:(("methylmalonic OR "methyl malonic") AND (acidemia OR Aciduria)) OR (title:(("methylmalon* OR cobalamin) AND (deficiency OR acidemia OR aciduria)) OR abstract:(("methylmalon* OR cobalamin) AND (deficiency OR acidemia OR aciduria)) OR (title:(("methylmalonic AND acid AND blood) OR abstract:(("methylmalonic AND acid AND blood))	35
#2	(title:(("metaboli* OR enzyme*") AND (error OR errors OR defect* OR disorder* OR disease*)) OR abstract:(("metaboli* OR enzyme*") AND (error OR errors OR defect* OR disorder* OR disease*))) AND (title:(("spectrometr*") OR abstract:(("spectrometr*")) AND (title:(("neonat* OR "neo natal" OR newborn* OR "new born" OR infant*)) OR abstract:(("neonat* OR "neo natal" OR newborn* OR "new born" OR infant*))	3
#3	#1 OR #2 last 10 years publication type: systematic review	38

Embase <1974 to 2023 September 13>		
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to September 13, 2023>		
ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
1	inborn error of metabolism/di [Diagnosis]	2749
2	1 use oemezd	2749
3	Metabolism, Inborn Errors/di [Diagnosis]	5777
4	3 use medall	3367
5	(metaboli* or enzyme*).ab,sh,ti.	7772573
6	(error or errors or defect* or disorder* or disease*).ab,sh,ti.	17212065
7	5 and 6	2090981
8	2 or 4 or 7	2092890
9	tandem mass spectrometry/	148390
10	((mass or ms) adj (spectrometr* or tandem)).af.	1066688
11	9 or 10	1066688
12	newborn screening/	34955
13	12 use oemezd	22996
14	Neonatal Screening/	33816
15	14 use medall	11959
16	(neonat* or "neo natal" or newborn* or "new born" or infant*).ab,sh,ti.	3075156
17	(diagnos* or screen*).ab,sh,ti.	10676085
18	mass screening/	178184
19	17 or 18	10714722
20	16 and 19	682895
21	13 or 15 or 20	688077

22	8 and 11 and 21	4221
23	((("Propionyl-CoA Carboxylase" or "Propionyl CoA Carboxylase") adj deficienc*).ti,ab,sh.	82
24	(Ketotic adj (Glycinaemia* or Glycinemia* or Hyperglycinemia*)),ti,ab,sh.	327
25	((PCC adj Deficienc*) or Propionicaciduria* or (Propionic adj (acidemia or aciduria*))),ti,ab,sh.	1792
26	((methylmalonic or "methyl malonic") adj (Acidemia or Aciduria)).ab,sh,ti.	3521
27	(methylmalonic adj acid adj3 blood).ab,sh,ti.	111
28	((methylmalon* or cobalamin) adj (deficiency or acidemia or aciduria)).ab,sh,ti.	5479
29	Propionic Acidemia/di [Diagnosis]	368
30	methylmalonic acidemia/di [Diagnosis]	274
31	23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	7307
32	21 and 31	1631
33	11 and 31	876
34	32 or 33	2035
35	8 and 11 and 33	631
36	34 or 35	2035
37	22 or 36	5871
38	exp Meta Analysis/	478702
39	((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw.	636047
40	(systematic adj (review* or overview*)).tw.	661322
41	or/38-40	1034274
42	cancerlit.ab.	1391
43	cochrane.ab.	311289
44	(embase or medline).ab.	521729
45	(psychlit or psyclit).ab.	1927
46	(psychinfo or psycinfo).ab.	116993
47	(cinahl or cinhal).ab.	102197
48	science citation index.ab.	8192
49	bids.ab.	1551
50	or/42-49	658682
51	reference lists.ab.	44684
52	bibliograph\$.ab.	52178
53	hand-search\$.ab.	19212
54	manual search\$.ab.	13393
55	relevant journals.ab.	2966
56	or/51-55	119441
57	data extraction.ab.	73570
58	selection criteria.ab.	81768
59	57 or 58	149918
60	review.pt.	6329236
61	59 and 60	73899
62	letter.pt.	2517074
63	editorial.pt.	1443149

64	animal/	8956142
65	human/	46868158
66	64 not (64 and 65)	6320102
67	or/62-63,66	10208840
68	41 or 50 or 56 or 61	1286816
69	68 not 67	1251295
70	69 use oomezd	702569
71	37 and 70	37
72	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/	1317395
73	(cochrane or embase or (psychlit or psyclit) or (psychinfo or psycinfo) or (cinahl or cinhal) or "science citation index" or bids or cancerlit).ab.	551476
74	(reference list\$ or bibliograph\$ or hand-search\$ or relevant journals).mp. or manual search\$.ab.	163326
75	selection criteria.mp. or data extraction.ab.	151958
76	Review/	6137207
77	75 and 76	72075
78	Comment/ or Letter/ or Editorial/	4145076
79	Animals/	8738263
80	Humans/	40487918
81	79 and 80	2539355
82	79 not 81	6198908
83	78 or 82	10254600
84	72 or 73 or 74 or 75 or 77	1578868
85	84 not 83	1438930
86	85 use medall	564603
87	37 and 86	18
88	71 or 87	34

Web of Science Core Collection, Suscripción Fecyt. Septiembre 2023

#	Términos de búsqueda	N.º de ítems
1	("Propionyl-CoA Carboxylase" OR "Propionyl CoA Carboxylase") AND deficienc* (Title) OR Ketotic AND (Glycinaemia* OR Glycinemia* OR Hyperglycinemia*) (Title) OR (PCC AND Deficienc*) OR Propionicaciduria* OR (Propionic AND (acidemia OR aciduria*)) (Title) OR (methylmalonic OR "methyl malonic") AND (acidemia OR Aciduria) (Title) OR (methylmalon* OR cobalamin) AND (deficiency OR acidemia OR aciduria) (Title) OR methylmalonic AND acid AND blood (Title)	2692
2	("Propionyl-CoA Carboxylase" OR "Propionyl CoA Carboxylase") AND deficienc* (Topic) OR Ketotic AND (Glycinaemia* OR Glycinemia* OR Hyperglycinemia*) (Topic) OR (PCC AND Deficienc*) OR Propionicaciduria* OR (Propionic AND (acidemia OR aciduria*)) (Topic) OR (methylmalonic OR "methyl malonic") AND (acidemia OR Aciduria) (Topic) OR (methylmalon* OR cobalamin) AND (deficiency OR acidemia OR aciduria) (Topic) OR methylmalonic AND acid AND blood (Topic)	7554
3	#2 OR #1	7554
4	TS=((metabol* OR enzyme*) AND (error OR errors OR defect* OR disorder* OR disease*)) AND TS=((mass OR ms) AND spectrometr*) AND TS=((neonat* OR "neo natal" OR newborn* OR "new born" OR infant*) AND (diagnos* OR screen*))	1595
5	TI=((metabol* OR enzyme*) AND (error OR errors OR defect* OR disorder* OR disease*)) AND TI=((mass OR ms) AND spectrometr*) AND TI=((neonat* OR "neo natal" OR newborn* OR "new born" OR infant*) AND (diagnos* OR screen*))	62
6	#5 OR #4	1595

7	(TS=((neonat* OR "neo natal" OR newborn* OR "new born" OR infant*) AND (diagnos* OR screen*))) OR TI=((neonat* OR "neo natal" OR newborn* OR "new born" OR infant*) AND (diagnos* OR screen*))	148679
8	#7 AND #3	609
9	#7 AND #6	1595
10	#9 OR #8	2044
11	#9 OR #8 and 2023 or 2022 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2014 or 2015 or 2013 (Publication Years)	1158
12	#9 OR #8 and 2023 or 2022 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2014 or 2015 or 2013 (Publication Years) and Review Article (Document Types)	176

Bases de datos biomédicas

Cochrane Library (Wiley) septiembre 2023		
ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
#1	((("Propionyl-CoA Carboxylase" or "Propionyl CoA Carboxylase") AND deficienc*):ti,ab,kw OR (Ketotic AND (Glycinaemia* or Glycinemia* or Hyperglycinemia*)):ti,ab,kw OR ((PCC AND Deficienc*) or Propionicaciduria* or (Propionic AND (acidemia or aciduria*)):ti,ab,kw OR ((methylmalonic or "methyl malonic") AND (Acidemia or Aciduria)):ti,ab,kw OR (methylmalonic AND acid AND blood):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	190
#2	((methylmalon* or cobalamin) AND (deficiency or acidemia or aciduria)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	203
#3	#1 OR #2	282
#4	(neonat* or "neo natal" or newborn* or "new born" or infant*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	88112
#5	(diagnos* or screen*):ti,ab,kw OR ("mass screening"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	366748
#6	#3 AND #4 AND #5	13
#7	(mass or ms):ti,ab,kw AND (spectrometr* or tandem):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8321
#8	#3 AND #7	12
#9	#6 OR #8 with Publication Year from 2013 to 2023, in Trials	17

Embase <1946 to October 04, 2023>		
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to October 04, 2023>		
ID	Términos de búsqueda	N.º de ítems
3	((PCC adj Deficienc*) or Propionicaciduria* or (Propionic adj (acidemia or aciduria*)):ti,ab,sh.	706
4	((methylmalonic or "methyl malonic") adj (Acidemia or Aciduria)).ab,sh,ti.	1381
5	(methylmalonic adj acid adj3 blood).ab,sh,ti.	45
6	((methylmalon* or cobalamin) adj (deficiency or acidemia or aciduria)).ab,sh,ti.	2169
7	propionic acidemia/di [Diagnosis]	92
8	methylmalonic acidemia/di [Diagnosis]	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	2839
10	newborn screening/	11976
11	10 use oemzd	0
12	Neonatal Screening/	11976
13	12 use medall	11976
14	(neonat* or "neo natal" or newborn* or "new born" or infant*).ab,sh,ti.	1563893
15	(diagnos* or screen*).ab,sh,ti.	4170454
16	mass screening/	116577

17	15 or 16	4194382
18	14 and 17	307192
19	11 or 13 or 18	309076
20	tandem mass spectrometry/	67256
21	((mass or ms) adj (spectrometr* or tandem)).af.	419355
22	20 or 21	419355
23	9 and 19	567
24	9 and 22	297
25	23 or 24	703
26	limit 25 to yr="2013 -Current"	322
27	limit 26 to (clinical conference or comment or congress or consensus development conference or consensus development conference, nih or editorial or letter)	4
28	27 use medall	4
29	26 not 28	318
30	limit 26 to (conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or letter or note)	4
31	30 use omezd	0
32	26 not 31	322
33	29 or 32	322

Web of Science Core Collection, Suscripción Fecyt. Septiembre 2023

#	Términos de búsqueda	N.º de ítems
1	((TS=(tandem mass spectrometry)) OR TI=(tandem mass spectrometry)) OR TS=((mass or ms) NEAR (spectrometr* or tandem)) OR TI=((mass or ms) NEAR (spectrometr* or tandem))	584991
2	(TS=((neonat* or "neo natal" or newborn* or "new born" or infant*) NEAR (diagnos* or screen*))) OR TI=((neonat* or "neo natal" or newborn* or "new born" or infant*) NEAR (diagnos* or screen*)) OR TI="mass screening" OR TS="mass screening"	71209
3	(((((TS=("Propionyl-CoA Carboxylase" OR "Propionyl CoA Carboxylase") AND deficienc*)) OR TS=(Ketotic AND (Glycinaemia* OR Glycinemia* OR Hyperglycinemia*))) OR TS=(PCC AND Deficienc*)) OR TS=(Propionicaciduria* OR (Propionic AND (acidemia OR aciduria*))) OR TS=((methylmalonic OR "methyl malonic") AND (acidemia OR Aciduria)) OR TS=((methylmalon* OR cobalamin) AND (deficiency OR acidemia OR aciduria)) OR TS=(methylmalonic AND acid AND blood))	7573
4	(((((TI=("Propionyl-CoA Carboxylase" OR "Propionyl CoA Carboxylase") AND deficienc*)) OR TI=(Ketotic AND (Glycinaemia* OR Glycinemia* OR Hyperglycinemia*))) OR TI=(PCC AND Deficienc*)) OR TI=(Propionicaciduria* OR (Propionic AND (acidemia OR aciduria*))) OR TI=((methylmalonic OR "methyl malonic") AND (acidemia OR Aciduria)) OR TI=((methylmalon* OR cobalamin) AND (deficiency OR acidemia OR aciduria)) OR TI=(methylmalonic AND acid AND blood))	2694
5	#4 OR #3	7573
6	#5 AND #2	415
7	#5 AND #1	575
8	#7 OR #6	827
9	#7 OR #6 and 2023 or 2022 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 or 2014 or 2013 (Publication Years)	423
10	#7 OR #6 and 2023 or 2022 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 or 2014 or 2013 (Publication Years) and Meeting Abstract or Letter or Editorial Material or Proceeding Paper (Exclude – Document Types)	414

Anexo B. Valoración de la calidad metodológica de los estudios

Herramienta QUADAS-2 para la evaluación de estudios de eficacia diagnóstica

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 evitó 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?	
<p>Fuente: Whiting et al (2011)</p> <p>^a Si todas las preguntas orientativas se responden como "Si", 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.</p>	

Herramienta QUADAS-2: estudios que realizan el cribado en 1 etapa

	Riesgo de Sesgo				Aplicabilidad		
	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba ^a referencia	Flujo cronograma	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba referencia
Hao 2024	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Al Quarshi 2023	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Alta	Dudosa	Alta
Liu 2023	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Alta	Alta	Alta
Men 2023	Bajo	Dudoso	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Martin-Rivada, 2022	Bajo	Dudoso	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Zhou 2022	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Alta	Dudosa	Alta
Pajares 2021	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Tan 2021	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Zhang 2021	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Ma 2020	Bajo	Bajo	Dudoso	Bajo	Alta	Alta	Alta
Mohamed 2020	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Yang N 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Yang C 2020	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Lin 2019	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Wang 2019	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Yang Y 2019	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Zhou 2019	Bajo	Dudoso	Bajo	Bajo	Alta	Dudosa	Alta
Guo 2018	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Shibata 2018	Bajo	Dudoso	Bajo	Alto	Alta	Alta	Alta
Alfadhel 2017	Bajo	Bajo	Dudoso	Alto	Alta	Alta	Alta
Alratrout 2017	Bajo	Bajo	Dudoso	Bajo	Alta	Alta	Alta
Al-Jasmi 2016	Bajo	Dudoso	Bajo	Alto	Alta	Alta	Alta
Han 2016	Bajo	Dudoso	Bajo	Alto	Alta	Alta	
Hassan 2016	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Alta	Alta	Dudosa
Yunus 2016	Alto	Bajo	Dudoso	Alto	Alta	Alta	Alta
Al Hosani 2014	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Alta	Dudosa	Alta
Lim 2014	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Therrell 2014	Bajo	Alto	Alto	Alto	Alta	Dudosa	Dudosa

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). Por este motivo no se baja la calidad en este dominio.

Herramienta QUADAS-2: estudios que realizan el cribado en 2 etapas

	Riesgo de Sesgo				Aplicabilidad		
	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba ^a referencia	Flujo cronograma	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba referencia
Maier 2023	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Schnabel 2023	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Alta	Alta	Alta
Tangeras 2023	Bajo	Bajo	Dudoso	Bajo	Alta	Alta	Alta
Held 2022	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
NBS Portugal 2022	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Alta	Alta	Alta
Ruoppolo 2022	Bajo	Dudoso	Bajo	Alto	Alta	Alta	Alta
Pajares 2021	Bajo	Bajo	Dudoso	Bajo	Alta	Alta	Alta
Sorensen 2020	Bajo	Dudoso	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta
Weiss 2020	Bajo	Bajo	Dudoso	Bajo	Alta	Alta	Alta
Chu 2019	Bajo	Dudoso	Alto	Alto	Alta	Alta	Alta
Messina 2018	Bajo	Dudoso	Alto	Bajo	Alta	Alta	Alta
Lim 2014	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alta	Alta	Alta

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). Por este motivo no se baja la calidad en este dominio.

Estudios económicos

Valoración de la calidad de estudios económicos de las fichas de lectura crítica (FLC) Osteba

Castilla et al, 2013	Sí	No	Parcialmente	NP
Especifica el tipo de evaluación económica realizada	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Análisis de coste-utilidad.				
Describe los objetivos del estudio	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Evaluar el coste-efectividad y el impacto presupuestario de la expansión de un programa de cribado neonatal poblacional que utilice la tecnología de espectrometría de masas en tándem para incluir la acidemia propiónica y la acidemia metilmalónica, comparando los resultados en salud y los costes del programa de cribado frente a la detección mediante diagnóstico clínico.				
Describe la localización y fecha de realización del estudio	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
España, 2013				
Pregunta de investigación				
¿Se describe adecuadamente la población objeto de estudio?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Todos los neonatos nacidos en España que tienen acceso potencial a un programa de cribado.				
¿Se describe adecuadamente la intervención objeto de estudio?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cribado conjunto de AP y AMM				
¿Se describe/n adecuadamente el/los comparador/es evaluado/s?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No cribado y detección clínica				
¿Se identificaron adecuadamente los beneficios relevantes de cada alternativa?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Razones de coste-efectividad incrementales (ICER) Años de vida ajustados por calidad (AVAC).				
¿Se identificaron adecuadamente los costes relevantes de cada alternativa?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Método				
¿Se indica la perspectiva del análisis?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perspectiva conjunta del Sistema Nacional de Salud (SNS) y del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia (SAAD).				
¿Se especifica y justifica el horizonte temporal del estudio?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toda la vida del paciente				

En caso de ser necesario: ¿se realizó un ajuste temporal (actualización) de los costes y beneficios que se producen en el futuro? Anota la tasa de descuento.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Los costes se informaron en euros del 2013. Se utilizó una tasa de descuento de 3% para costes y utilidades.				
Si corresponde: ¿se utilizó un modelo para estimar los costes y beneficios?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Para estimar el coste de la prueba de cribado se ha realizado una consulta a los responsables de los programas de cribado de la Comunidad de Madrid, que facilitaron el coste del reactivo. En esta comunidad, este coste incluye adquisición, mantenimiento y amortización del equipo. Se usaron los datos de duración de la estancia y coste precedentes de las estadísticas del SNS para estimar un coste promedio por hospitalización Para estimar la calidad de vida, se usaron las estimaciones de Carroll y Downs [72], que incluían utilidades para estados de salud con diferentes grados de retraso mental. Se usó el grado moderado para los niños con peor pronóstico y el grado leve en el resto. La utilidad correspondiente al fallo renal con diálisis se aplicó como una desutilidad adicional.				
¿Se realizó y justificó un análisis de sensibilidad?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se realizó un análisis univariante. Los parámetros del modelo se variaron individualmente para determinar cuales tenían el mayor impacto en el coste-efectividad y se creó un diagrama de tornado para mostrar el impacto de cada parámetro en RCEI. Se llevó a cabo un análisis probabilístico empleando mil simulaciones Monte Carlo para evaluar la posible variabilidad de los resultados entre los pacientes.				
¿El método empleado es adecuado?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resultados				
¿Se presentan adecuadamente los parámetros del estudio?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se recogen en tablas los datos clínicos, las utilidades y los costes de cada alternativa con sus correspondientes referencias.				
¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental de costes y beneficios?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El estudio presenta el RCEI para las alternativas a evaluar.				
¿Se presentan los resultados del análisis de sensibilidad?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se comparan los análisis de sensibilidad mediante diagrama de Tornado y se realizan 1000 simulaciones en el análisis probabilístico. Sus resultados se presentan en un gráfico de dispersión y en tablas.				
¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conclusiones				
¿Las conclusiones están justificadas?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conflicto de interés				
¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Validez externa				
¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se hacen en España y para el contexto español.				
RESÚMEN EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DEL ESTUDIO				
Pregunta de investigación				
¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Método				
¿El método empleado es adecuado?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resultados				
¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conclusiones				
¿Las conclusiones están justificadas?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conflicto de interés				
¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Validez externa				
¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EVALUACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD DEL ESTUDIO	CALIDAD ALTA			

Anexo C. Tablas de evidencia

Estudios de cribado en 1 etapa

Hao <i>et al.</i> , 2024	Características del estudio	Resultados																																								
<p>Lugar: China (Shanghái) Ámbito: programa nacional Periodo: ene 2003-jun 2022 Objetivo: determinar las características de los ECM y la aplicación de la detección MS/MS durante un período de 19 años en Shanghái, China, para informar la política nacional del cribado neonatal. Financiación: financiado por el plan de proyecto de investigación científica de la Comisión Municipal de Salud de Shanghái. Conflicto de intereses: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo) Patología cribada: AMM y PA Panel de cribado: al menos 22 (no detalla) Cohorte (n° RN): 1.176.073 Bajo peso/prematuridad: ni Tasa de cobertura: 40% Proceso de cribado: 1 etapa 1^{er} nivel: MS/MS (NeoBase™) 2^o nivel: MS/MS Edad toma de muestra: 72 h y 7 días Bajo peso/prematuridad: 2^a muestras a los 28 días de vida Proceso de análisis: si la prueba es positiva, se realiza rellamada para analizar nueva prueba. En caso de volver a ser positivo se realiza el diagnóstico mediante pruebas bioquímicas o un análisis genético. Análisis de ADN de la muestra del cribado o de sangre periférica Clasificación de las muestras: ni Análisis confirmatorios: pruebas bioquímicas o análisis genético. El método dependió de la enfermedad a confirmar y podía incluir análisis de sangre y orina de rutina, análisis de gases en sangre, zimograma miocárdico, glucosa en sangre, amoníaco en sangre y evaluación de la función hepática y renal Periodo de seguimiento: 19 años</p>	<p>Resultados</p> <p>Puntos de corte (µmol/L):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Marcador</th> <th></th> <th>AMM</th> <th>PA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primario</td> <td>C3</td> <td>>4</td> <td>>5</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Ratios</td> <td>C3/C2</td> <td>>0,2</td> <td>>0,2</td> </tr> <tr> <td>C3/Met</td> <td>>0,25</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>C3/C0</td> <td>-</td> <td>>0,25</td> </tr> </tbody> </table> <p>Resultados: rellamadas: 8768 (0.75% del total de cribados)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>N° de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">1.176.073</td> <td>56</td> <td>1:21.001</td> <td>4,76</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>21</td> <td>1:56.003</td> <td>1,79</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>35</td> <td>1: 33.602</td> <td>2,98</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>8</td> <td>1: 147.009</td> <td>0,68</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni <ul style="list-style-type: none"> • Asintomáticos: ni • Sintomáticos: ni Muertes: ni Tratamiento: ni Pérdidas (AMM/PA): ni Hallazgos incidentales: ni Descripción de los casos: ni</p> <p>Comentarios (datos globales del programa): 8.768 RN (0.75%) positivos, 8.245 (94,04%) rellamados y 396 RN con diagnóstico ECM (196 aminoacidopatías, 115 acidemias orgánicas y 81 enfermedades de los ácidos grasos). VPP: 4,75%.</p> <p>De 19 RN con MMA aislada, el 89,47% fueron causados por variantes MMUT y el 10,53% fueron causados por variantes MMAB. De 7 RN con PA, el 57,14% fueron causados por variantes de PCCB y el 42,86% fueron causados por variantes de PCCA.</p> <p>Las concentraciones de C3 y C3/C2 en pacientes con PA fueron significativamente más altas que las de MMA/HCY (p = 0,0004, p = 0,0032, respectivamente) y MMA aislada (p = 0,0184, p = 0,0154, respectivamente).</p>	Marcador		AMM	PA	Primario	C3	>4	>5	Ratios	C3/C2	>0,2	>0,2	C3/Met	>0,25	-	C3/C0	-	>0,25	ECM	Población	N° de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	1.176.073	56	1:21.001	4,76	AMM aislada	21	1:56.003	1,79	AMM comb	35	1: 33.602	2,98	PA	8	1: 147.009	0,68
Marcador		AMM	PA																																							
Primario	C3	>4	>5																																							
Ratios	C3/C2	>0,2	>0,2																																							
	C3/Met	>0,25	-																																							
	C3/C0	-	>0,25																																							
ECM	Población	N° de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																						
AMM global	1.176.073	56	1:21.001	4,76																																						
AMM aislada		21	1:56.003	1,79																																						
AMM comb		35	1: 33.602	2,98																																						
PA		8	1: 147.009	0,68																																						

Al Qurashi <i>et al.</i> , 2023	Características del estudio	Resultados																																												
<p>Lugar: Arabia Saudí (Jeddah)</p> <p>Ámbito: programa nacional. Datos de un centro (King Abdulaziz Medical City (KAMC))</p> <p>Periodo: ene 2017-dic 2021</p> <p>Objetivo: describir la incidencia de ECM de la población del hospital de King Abdulaziz Medical City (KAMC), durante 5 años.</p> <p>Financiación: los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.</p> <p>Conflicto de interés: los autores declararon que no existen posibles conflictos de interés.</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM y PA</p> <p>Panel de cribado: incluye 20 ECM</p> <p>Cohorte (n.º RN): 16.494</p> <p>Bajo peso/prematuridad: 7/29 VP totales en cualquier ECM eran prematuros</p> <p>Tasa de cobertura: 100%</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>1º nivel: ni (programa NBS de Arabia Saudí)</p> <p>2º nivel: ni</p> <p>Edad toma de muestra: ni</p> <p>Proceso de análisis: ni</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: ni.</p> <p>Periodo de seguimiento: 5 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA: Primario (µmol/L): ni</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellamadas: 442 rellamadas (datos del total del programa), de ellos 13 mueren sin confirmación y 29 dan VP en todas las CM registradas. <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="2">16.497</td> <td>2</td> <td>1: 8248</td> <td>12,12</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>2</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <p>Muertes: 13 RN, se desconoce si es algún RN diagnosticado de AMM</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas: ni</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos: la AMM representó el 6,89% (2/29) del total de ECM diagnosticadas</p> <p>Comentarios (datos globales del programa): -</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	16.497	2	1: 8248	12,12	PA	0	-	-	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	2	ni	ni	-	-	-	-	-	PA	-	0	ni	ni	-	-	-	-	-
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																										
AMM global	16.497	2	1: 8248	12,12																																										
PA		0	-	-																																										
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																					
AMM global	-	2	ni	ni	-	-	-	-	-																																					
PA	-	0	ni	ni	-	-	-	-	-																																					

Liu <i>et al.</i> , 2023	Características del estudio	Resultados																																																																								
<p>Lugar: China (Rizhao, provincia Shandong)</p> <p>Ámbito: programa nacional (Rizhao)</p> <p>Periodo: ene 2016-abr 2022</p> <p>Objetivo: describir la incidencia, el espectro y perfil genético de los ECM del norte de China.</p> <p>Financiación: ninguna declarada</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM y PA</p> <p>Panel de cribado: no especifica el total</p> <p>Cohorte (n° RN): 35.390</p> <p>Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>1^{er} nivel: MS/MS</p> <p>2^o nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: ni</p> <p>Proceso de análisis: si la prueba inicial muestra alteración significativa, se envía directamente a confirmación diagnóstica.</p> <p>Si la prueba inicial muestra ligera alteración, se realiza rellamada para segunda prueba de cribado. Si persiste el positivo, se envía a confirmación.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: test médico rutinario, análisis de ácidos orgánicos en orina (MMA>3,6; MCA>1,1 mmol/mol Cr) y análisis genético.</p> <p>Se consideró diagnóstico de ECM si el resultado del cribado era + y presentaba variantes patogénicas en ambos alelos (en los genes relacionados). Los RN con una o ninguna variante patogénica fueron excluidos.</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 años</p>	<p>Puntos de corte (basados en percentil), comunes AMM/PA:</p> <p>Primario (μmol/L): C3>4,3; C0<10 (PA)</p> <p>Ratios: C3/C0>0,17; C3/C2>0,19</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: 445 RN (1,2%, dato agregado de todo el programa) <table border="1" data-bbox="1093 424 2069 647"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>N° de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">35.390</td> <td>3^a</td> <td>1:11.797</td> <td>8,47</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>2</td> <td>1:17.695</td> <td>5,65</td> </tr> <tr> <td>AMM + Hcy</td> <td>1</td> <td>1:35.390</td> <td>2,82</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>4</td> <td>1:8.848</td> <td>11,30</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: incluye 2 mut y 1 cblC</p> <table border="1" data-bbox="1093 692 2069 916"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>3</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>-</td> <td>2</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>AMM + Hcy</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>4</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: ni Sintomáticos: ni <p>Muertes: ni</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas: 61 RN (14% de las rellamadas)</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> AMM: ni PA: ni <p>Comentarios (datos globales del programa): 506 RN fueron + en la primera prueba de cribado (1,43%) 445 RN fueron rellamados (87,9%) y 42 RN se enviaron a confirmación diagnóstica. Finalmente, se confirmaron 10 casos (4 PA, 3 AMM, 1 CD, 1 CUD, 1 IBDD).</p>	ECM	Población	N° de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	35.390	3 ^a	1:11.797	8,47	AMM aislada	2	1:17.695	5,65	AMM + Hcy	1	1:35.390	2,82	PA	4	1:8.848	11,30	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	3	ni	ni	-	-	-	-	-	AMM aislada	-	2	ni	ni	-	-	-	-	-	AMM + Hcy	-	1	ni	ni	-	-	-	-	-	PA	-	4	ni	ni	-	-	-	-	-
ECM	Población	N° de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																						
AMM global	35.390	3 ^a	1:11.797	8,47																																																																						
AMM aislada		2	1:17.695	5,65																																																																						
AMM + Hcy		1	1:35.390	2,82																																																																						
PA		4	1:8.848	11,30																																																																						
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																																																	
AMM global	-	3	ni	ni	-	-	-	-	-																																																																	
AMM aislada	-	2	ni	ni	-	-	-	-	-																																																																	
AMM + Hcy	-	1	ni	ni	-	-	-	-	-																																																																	
PA	-	4	ni	ni	-	-	-	-	-																																																																	

Men et al., 2023	Características del estudio	Resultados																																												
<p>Lugar: China (Lianyungang, Provincia Jiangsu)</p> <p>Ámbito: programa local (<i>Lianyungang Maternal and Child Health Hospital</i>)</p> <p>Periodo: ene 2015-jun 2021</p> <p>Objetivo: estimar la incidencia y variantes genéticas de los ECM del área de Jiangsu (zona costera oriental de China)</p> <p>Financiación: programa del Maternal y <i>Child Health Research Project</i> de la Provincia de Jiangsu y Programa del Maternal y <i>Child Health Research Project</i> de <i>Lianyungang</i></p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM y PA</p> <p>Panel de cribado: 27 ECM</p> <p>Cohorte (n° RN): 245.194 Bajo peso (<2500 g): 2,2% (5,29) Prematuridad (<37 sem): 9,6% (23,57)</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa 1^{er} nivel: MS/MS (ACQUITY UPLC H-Class XEVO TQD) 2^o nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: >72 horas</p> <p>Proceso de análisis: Si la prueba es + se realiza rellamada. Si la segunda prueba vuelve a ser +, se deriva a evaluación y confirmación diagnóstica.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: secuenciación genética (NGS, incluye 86 genes relacionados con las ECM del panel)</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 años</p>	<p>Puntos de corte: ni</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: 5.369 RN (2,21%) <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>N° de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="2">245.194</td> <td>9</td> <td>1:27.244</td> <td>3,67</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>3</td> <td>1:81.731</td> <td>1,22</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>9</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>3</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: ni Sintomáticos: ni <p>Muertes: 1 AMM (tras abandonar tratamiento a los 5 días de vida) y 1 PA (tras abandonar tratamiento a los 42 días de vida)</p> <p>Tratamiento: restricción proteica en la dieta, suplementación con L-carnitina, ácido fólico, leche especial de fórmula y biotina.</p> <p>Pérdidas: 46 RN (0,8% de las rellamadas)</p> <p>Hallazgos incidentales: 3 deficiencias maternas de CUD (por dieta vegetariana)</p> <p>Descripción de los casos: 2 RN fallecidos (1 AMM y 1 PA). El resto de RN fueron seguidos durante unos 6 años y mantuvieron una situación relativamente estable.</p> <p>Comentarios (datos globales del programa): 5415 RN (2,21%) fueron + en la primera muestra, se realiza rellamada en 5369 (99,2%) y 711 (13,2%) se envían a confirmación diagnóstica. Se diagnosticaron 95 ECM (13,4%): 52 aminoacidopatías, 21 acidemias orgánicas y 22 deficiencias ácidos grasos.</p>	ECM	Población	N° de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	245.194	9	1:27.244	3,67	PA	3	1:81.731	1,22	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	9	ni	ni	-	-	-	-	-	PA	-	3	ni	ni	-	-	-	-	-
ECM	Población	N° de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																										
AMM global	245.194	9	1:27.244	3,67																																										
PA		3	1:81.731	1,22																																										
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																					
AMM global	-	9	ni	ni	-	-	-	-	-																																					
PA	-	3	ni	ni	-	-	-	-	-																																					

Martín-Rivada <i>et al.</i> , 2022/21; Informe Comunidad Madrid 2021; Cambra <i>et al.</i> , 2020	Características del estudio	Resultados																																																																					
<p>Lugar: España (Madrid)</p> <p>Ámbito: programa regional</p> <p>Periodo: nov 2011-dic 2020</p> <p>Objetivo: describir 10 años de experiencia de un programa regional en el diagnóstico y seguimiento de las deficiencias relacionadas con C3 (PA, MMA y deficiencias de cobalamina MMAHC)</p> <p>Financiación: nada que declarar</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM (mut, cblA, cblB y cblC, cblD) y PA</p> <p>Panel de cribado: incluye 17 ECM</p> <p>Cohorte (n.º RN): 592.822</p> <p>Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: 100</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>1º nivel: MS/MS (MS/MS Acquity™ TDQ UPLC/MS)</p> <p>2º nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: 24-72 horas de vida (mediana 48 horas)</p> <p>Proceso de análisis: Cuando el resultado está por encima o por debajo del umbral (P99,5 o P1 según marcador), se reanaliza en un duplicado. Si vuelve a superar el umbral se considera alterado. Si el resultado es claramente patológico se deriva de inmediato a evaluación y confirmación diagnóstica.</p> <p>Si el resultado solo está ligeramente fuera de la normalidad se solicita una segunda muestra o incluso una tercera antes de derivarlo a evaluación diagnóstica.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: análisis bioquímico (nivel plasma de B₁₂ y tHcy en RN y madres además de perfil plasma de aminoácidos, acilcarnitinas y ácidos orgánicos en orina del RN) y estudio molecular (genético)</p> <p>Periodo de seguimiento: 10 años</p>	<p>Puntos de corte (percentil 99.5 o 1), comunes AMM/PA: según recomendaciones del <i>Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)</i></p> <p>Primario (µmol/L): C3</p> <p>Ratios: C2/C3, C3/C16, C3/Met y C16:1OH/C17</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: 32 (el 52% de los FP segunda muestra y el 12% tercera muestra). 953 RN fueron enviados a confirmación, el 20.1% por sospecha de AMM-PA (192/953). El 16,4% de los casos derivados a confirmación fueron prematuros (<37 sem) o de bajo peso (<2500 g). <table border="1" data-bbox="1093 582 2074 805"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">592.822</td> <td>11^a</td> <td>1:53.893</td> <td>1,85</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>4</td> <td>1:148.205</td> <td>0,67</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>7</td> <td>1:84.689</td> <td>1,18</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>8</td> <td>1:74.103</td> <td>1,35</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: incluye 4 AMM aislada (2 AMM mut, 1 cblA, 1 cblB) y 7 combinada (6 cblC y 1 cblD)</p> <table border="1" data-bbox="1093 842 2074 1066"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>592.630</td> <td>11</td> <td>0</td> <td>181</td> <td rowspan="4">0.032</td> <td>100</td> <td>99,97</td> <td>6,07</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>592.630</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>188</td> <td>100</td> <td>99,97</td> <td>2,08</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>592.630</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>185</td> <td>100</td> <td>99,97</td> <td>3,65</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>592.630</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>184</td> <td>100</td> <td>99,97</td> <td>4,17</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: todos los casos confirmados fueron derivados a confirmación tras el resultado de la primera prueba (el tiempo medio de derivación 11.5 días, rango: 7,5-18,5)</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: 42% (8/19) (7 AMM y 2 PA) AMM: 63% (7/11): 3 AMM aislada (2 mut y 1 cblAB) y 4 AMM combinada (cblC). Tiempo medio derivación confirmación: 30,7 días (rango 19-38 días) para AMM aislada y 20,4 días para AMM cblC (rango 6-54 días) PA: 25% (2/8). Tiempo medio derivación confirmación: 9,5 días (rango 6-15 días) Sintomáticos: 53% (10/19) (4 AMM y 6 PA) AMM: 36% (4/11); 1 AMM aislada y 3 AMM cblC. Edad inicio síntomas 13 días para AMM aislada (cblAB) y entre 11-18 días para AMM cblC. PA: 75% (6/8). Edad inicio síntomas entre 2-8 días de vida. 	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	592.822	11 ^a	1:53.893	1,85	AMM aislada	4	1:148.205	0,67	AMM comb	7	1:84.689	1,18	PA	8	1:74.103	1,35	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	592.630	11	0	181	0.032	100	99,97	6,07	100	AMM aislada	592.630	4	0	188	100	99,97	2,08	100	AMM comb	592.630	7	0	185	100	99,97	3,65	100	PA	592.630	8	0	184	100	99,97	4,17	100
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																			
AMM global	592.822	11 ^a	1:53.893	1,85																																																																			
AMM aislada		4	1:148.205	0,67																																																																			
AMM comb		7	1:84.689	1,18																																																																			
PA		8	1:74.103	1,35																																																																			
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																																														
AMM global	592.630	11	0	181	0.032	100	99,97	6,07	100																																																														
AMM aislada	592.630	4	0	188		100	99,97	2,08	100																																																														
AMM comb	592.630	7	0	185		100	99,97	3,65	100																																																														
PA	592.630	8	0	184		100	99,97	4,17	100																																																														

		<p>Muertes: 0 AMM, 1 PA (descompensación metabólica a los 3.5 años y muerte por dificultad respiratoria) (notificado en Cambra 2020 y Martin-Rivada 2021)</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas: ni</p> <p>Hallazgos incidentales: 85 deficiencias maternas de vitamina B₁₂ (provocaron deficiencias secundarias de B₁₂ en los RN). En el 36% se solicitó una segunda muestra antes de derivación a confirmación y en el 14% se solicitó una tercera muestra. El tiempo medio de derivación de estos RN fue de 29 días (10-38). El 5% de las madres eran vegetarianas, el 15% tenían anemia y 2 madres fueron diagnosticadas antes del embarazo, pero mantuvieron niveles deficientes de B₁₂ durante el embarazo. Además, se detectaron 28 casos de enfermedades no incluidas en el panel de cribado.</p> <p>Descripción de los casos: todos los casos confirmados fueron derivados a confirmación tras el resultado de la primera prueba, excepto 1 caso de AMM cblC y 2 AMM cblAB (el tiempo medio de derivación fue de 11,5 días)</p> <ul style="list-style-type: none"> • AMM: 4 AMM aislada (2 AMM mut, 1 cblA, 1 cblB) y 7 AMM combinada (6 cblC y 1 cblD). Edad inicio síntomas 13 días para AMM aislada (cblAB) y entre 11-18 días para AMM cblC (encefalopatía y convulsiones, somnolencia, dificultad comer, cardiomiopatía, hipotonía, ictericia). Evolución a largo plazo: solo 1 RN presentó desarrollo neurológico normal, el resto retraso cognitivo, del crecimiento, visual, del comportamiento. • PA: 8 PA; 1 RN fallece a los 3,5 años de edad por descompensación metabólica (notificado en Martin-Rivada 2021). Edad inicio síntomas entre 2-8 días de vida (somnolencia, letargia, hipotonía, encefalopatía y vómitos, dificultad respiratoria). Evolución a largo plazo: todos con secuelas irreversibles (daño cognitivo), 1 fallecido y 2 RN trasplante de hígado. <p>Comentarios (datos globales del programa): 953 RN fueron enviados a confirmación, el 20,1% de ellos (192/953) por elevación de C3. Se diagnosticaron 230 casos de 30 ECM diferentes (entre 21 y 29 casos al año) y 2 FN (MCADD y GA-1). Se identificaron 88 FP, 85 deficiencias maternas de B₁₂ y 19 ECM (4 AMM aislada, 7 AMM combinada y 8 PA), 10 de ellos sintomáticos al diagnóstico.</p> <p>En el 52% de los FP el laboratorio solicitó una segunda muestra antes de enviarlo a confirmación y en el 12% una tercera muestra (tiempo medio para la derivación de estos RN fue de 9 días).</p>
--	--	---

Zhou et al., 2022	Características del estudio	Resultados																						
<p>Lugar: China (Shaoyang)</p> <p>Ámbito: programa local (Neonatal Disease Screening Center of the Maternal and Child Health Hospital in Shaoyang City)</p> <p>Periodo: 2016-2020</p> <p>Objetivo: explorar una estrategia de cribado para reducir los FP y FP, aplicando un modelo de evaluación del riesgo basado en inteligencia artificial</p> <p>Financiación: beca de Shaoyang Science and Technology Project</p> <p>Conflicto de interés: ni</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM y PA</p> <p>Panel de cribado: 27 ECM</p> <p>Cohorte (n° RN): 94.648 Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa 1^{er} nivel: MS/MS (kit NeoBase, Waters ACQUITY TQD MS/MS screening system) Algoritmo de Inteligencia Artificial (IA) 2^o nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: 72 horas de vida</p> <p>Proceso de análisis: ni</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: análisis genético (sangre periférica, Kit Qiagen Mini Blood DNA; plataforma HiSeq2500)</p> <p>Periodo de seguimiento: 4 años</p>	<p>Puntos de corte: ni</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellamadas: 289 <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">94.648</td> <td>1^a</td> <td>1:94.648</td> <td>1,05</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>1</td> <td>1:94.648</td> <td>1,05</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: incluye 1 AMM cblC</p> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asintomáticos: ni • Sintomáticos: ni <p>Muertes: ni</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas: 157 (dato agregado de todo el programa)</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos:</p> <p>Comentarios (datos globales del programa): con el algoritmo de cribado habitual la tasa de positividad fue del 0,31% (n=289) y con el modelo de IA se redujo a la cuarta parte (0,07%; n=65), con lo que la tasa de FP se reduciría un 77,5%. Pérdidas de seguimiento: 157</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	94.648	1 ^a	1:94.648	1,05	AMM aislada	0	-	-	AMM comb	1	1:94.648	1,05	PA	0	-	-
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																				
AMM global	94.648	1 ^a	1:94.648	1,05																				
AMM aislada		0	-	-																				
AMM comb		1	1:94.648	1,05																				
PA		0	-	-																				

Tan <i>et al.</i> , 2021	Características del estudio	Resultados																																										
<p>Lugar: China (Liuzhou)</p> <p>Ámbito: programa local</p> <p>Periodo: dic 2012-jun 2020</p> <p>Objetivo: describir la incidencia de ECM y relaciones genéticas, comparara RN sanos con RN alto riesgo hospitalizados</p> <p>Financiación: <i>Liuzhou Scientific Research and Technology Development Plan Project, Liuzhou Science and Technology Major Special Project y Guangxi Department of Health Project</i></p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflicto</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM y PA</p> <p>Panel de cribado: ni</p> <p>Cohorte (n° RN): 111.986 RN Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: ≈50%</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa 1^{er} nivel: MS/MS (ABI3200) 2^o nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: >3 día de vida</p> <p>Proceso de análisis: si resultado +, se reanaliza en nueva muestra (rellamada). Si persiste + se deriva a confirmación.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: bioquímicos y genéticos</p> <p>Periodo de seguimiento: 8 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA: Primario (μmol/L): C3 >0,35-4,2 Ratios (μmol/L): C3/C2 >0,04-0,25 C3/C0 >0,03-0,25</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellamadas: 2.275 (2.03%) <table border="1" data-bbox="1093 544 2069 699"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="2">111.986</td> <td>1</td> <td>1: 111.986</td> <td>0,89</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>1</td> <td>1: 111.986</td> <td>0,89</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1093 719 2069 852"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>1</td> <td rowspan="2">ni</td> <td rowspan="2">ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asintomáticos: ni <p>Muertes: ni</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas: 189 RN en la rellamada (8,3%)</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos: ni</p> <p>Comentarios (datos globales del programa):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RN sanos: 111.986 RN cribados, 2.464 (2,2%) positivos en el test inicial de los cuales se rellaman 2.275 (92,3%; 8,3% perdidas). Se diagnostican 30 ECM: 8 aminoacidopatías, 15 enfermedades de ácidos grasos y 9 acidemias orgánicas (1 AMM y 1 PA) • RN alto riesgo: 7.461 RN hospitalizados alto riesgo con sospecha de ECM, se realiza MS/MS (toma muestra >3 día de vida) y se diagnostican 19 casos: 8 aminoacidopatías, 6 enfermedades de ácidos grasos y 5 acidemias orgánicas (1 AMM y 1 PA) 	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	111.986	1	1: 111.986	0,89	PA	1	1: 111.986	0,89	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	1	ni	ni	-	-	-	-	-	PA	-	1	-	-	-	-	-
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																								
AMM global	111.986	1	1: 111.986	0,89																																								
PA		1	1: 111.986	0,89																																								
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																			
AMM global	-	1	ni	ni	-	-	-	-	-																																			
PA	-	1			-	-	-	-	-																																			

Zhang <i>et al.</i> , 2021	Características del estudio	Resultados																																																																																
<p>Lugar: China (Xi'an, provincia Shaanxi)</p> <p>Ámbito: programa local (1 centro, <i>Northwest Women's and Children's Hospital</i>)</p> <p>Periodo: ene 2014-dic 2019</p> <p>Objetivo: describir 6 años de experiencia del programa de cribado (1 centro)</p> <p>Financiación: <i>Shaanxi Key R & D Program Project</i></p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflicto</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM (mut, cblA, cblB y cblC) y PA</p> <p>Panel de cribado: incluye >20 ECM (pero no detalla)</p> <p>Cohorte (n° RN): 146.152 Bajo peso (<3000 g): 6,63% (9.683) Prematuros (<37 sem): 7,90% (11.544)</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa 1º nivel: MS/MS (ACQUITY TQD) 2º nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: >72h (edad media 7.25 días) RN prematuros (<32 sem) y bajo peso (<1000 g) obtención 2ª muestra >1º mes de vida.</p> <p>Proceso de análisis: si resultado positivo se realiza rellamada, si continúa positivo se deriva a confirmación.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: análisis genético (NGS)</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 prueba</th> <th>2 prueba</th> <th>3 prueba</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C3</td> <td>>4</td> <td>>6</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>C3/C2</td> <td>>0,2</td> <td>-</td> <td>>0,25</td> </tr> <tr> <td>Met</td> <td>-</td> <td>-</td> <td><7</td> </tr> <tr> <td>C3/Met</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>>0,25</td> </tr> </tbody> </table> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: 2729 RN (80,57%, dato global) (305 derivados a confirmación) <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">146.152</td> <td>21^a</td> <td>1: 6.960</td> <td>14,4</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>11</td> <td>1:13.286</td> <td>7,53</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>10</td> <td>1: 14.615</td> <td>6,84</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: incluye 11 AMM mut (52,4%) y 10 cblC (47,6%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>21</td> <td rowspan="3">0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>-</td> <td>11</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>-</td> <td>10</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: 4 AMM aislada y 10 cblC Sintomáticos: 7 AMM aislada <p>Muertes: 5 AMM aislada (en el 1º-2º mes de vida)</p> <p>Tratamiento: según fenotipo: AMM aislada restricción dieta y suplementación farmacológica; AMM combinada solo suplementación farmacológica</p> <p>Pérdidas: 658 (24% rellamadas)</p> <p>Hallazgos incidentales: ninguno relacionado con AMM/PA (2 deficiencias maternas de carnitina)</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> AMM: 7 RN debutan antes del diagnóstico, todos con AMM aislada. 2 de ellos debutan a los 2-3 días de vida, al 6º día se confirma diagnóstico e inician tratamiento (1 fallece). Los otros 5 RN debutan entre 6-11 día de vida, al 8º-11º día se confirma el diagnóstico e inician tratamiento, pero 3 mueren <p>Comentarios (datos globales del programa): 3387 RN son + tras la primera prueba, se rellaman 2729 RN (80,57%) y 305 siguen siendo + y se derivan a confirmación. Se confirman 75 ECM. 14 RN debutan antes del diagnóstico (letargia, rechazo alimentación, infección, acidosis metabólica, hiperamonemia, hipoglucemia, etc.). 11 RN fallecen en 1º-2º mes de vida (5 AMM, 3 VLCADD, 2 GA-1 y 1 OTCD) a causa de infección, dificultad alimentación, crisis metabólica, dificultad respiratoria. El resto (64 RN) desarrollo normal tras seguimiento de 6 años</p>		1 prueba	2 prueba	3 prueba	C3	>4	>6	-	C3/C2	>0,2	-	>0,25	Met	-	-	<7	C3/Met	-	-	>0,25	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	146.152	21 ^a	1: 6.960	14,4	AMM aislada	11	1:13.286	7,53	AMM comb	10	1: 14.615	6,84	PA	0	-	-	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	21	0	-	-	100	-	-	-	AMM aislada	-	11	-	-	100	-	-	-	AMM comb	-	10	-	-	100	-	-	-
	1 prueba	2 prueba	3 prueba																																																																															
C3	>4	>6	-																																																																															
C3/C2	>0,2	-	>0,25																																																																															
Met	-	-	<7																																																																															
C3/Met	-	-	>0,25																																																																															
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																														
AMM global	146.152	21 ^a	1: 6.960	14,4																																																																														
AMM aislada		11	1:13.286	7,53																																																																														
AMM comb		10	1: 14.615	6,84																																																																														
PA		0	-	-																																																																														
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																																																									
AMM global	-	21	0	-	-	100	-	-	-																																																																									
AMM aislada	-	11		-	-	100	-	-	-																																																																									
AMM comb	-	10		-	-	100	-	-	-																																																																									

Ma S. et al., 2020	Características del estudio	Resultados																														
<p>Lugar: China (Xinxiang)</p> <p>Ámbito: local (1 centro)</p> <p>Periodo: 2015-2018</p> <p>Objetivo: describir la incidencia de ECM en el área de Xinxiang</p> <p>Financiación: por proyectos de investigación de universidad de Henan y por la Comisión de Financiamiento de la Población y Planificación Familiar de Henan. Los financiadores intervienen en el diseño del estudio, la recopilación, el análisis y la interpretación de los datos y en la redacción del manuscrito.</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM</p> <p>Panel de cribado: Incluye otros ECM, pero no indica el número</p> <p>Cohorte (n° RN): 50.112 Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: 100%</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa 1^{er} nivel: MS/MS (API3200, NeoBase kit; GCMS-QP2010 para ácidos orgánicos en orina)</p> <p>Edad toma de muestra: 72 horas - 7 días de vida (rango: 3 - 42 días; media de edad: 5.0±3,2 días)</p> <p>Proceso de análisis: si la prueba es + (> umbral), se reanaliza al día siguiente. Si persiste el +, se llama a los padres del recién nacido para que lo lleven al hospital para realizar las pruebas de confirmación.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: características clínicas, análisis bioquímicos (en sangre) y ácidos orgánicos en orina (GC-MS/MS)</p> <p>Periodo de seguimiento: 4 años</p>	<p>Puntos de corte: Primario (µmol/L): C3>4,12 Ratios: C3/C2>0.22</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: 1149 RN (2.29%), pero solo consiguen rellamar a 1102 RN (95.9%) (dato agregado de todo el programa) <table border="1" data-bbox="1093 635 2069 722"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>N° de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>50.112</td> <td>8</td> <td>1:6264</td> <td>15,96</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1093 738 2069 826"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>8</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: ni Sintomáticos: ni <p>Muertes: ni</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas: 47 RN (4,1% en rellamadas) (dato agregado de todo el programa)</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos: ni</p> <p>Comentarios (datos globales del programa): 1149 (2,29%) fueron + en la primera prueba; rellaman a 1102 RN (47 pérdidas) y confirman 31 casos. Las acidemias orgánicas representaron el 25.8% del total de ECM, siendo la más frecuente la AMM.</p>	ECM	Población	N° de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	50.112	8	1:6264	15,96	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	8	ni	-	-	-	-	-	-
ECM	Población	N° de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																												
AMM global	50.112	8	1:6264	15,96																												
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																							
AMM global	-	8	ni	-	-	-	-	-	-																							

Mohamed <i>et al.</i> , 2020	Características del estudio	Resultados																																												
<p>Lugar: Arabia Saudí (Riyadh)</p> <p>Ámbito: programa local (Prince Sultan Military Medical City, Riyadh)</p> <p>Periodo: ene 2012-dic 2017</p> <p>Objetivo: determinar la incidencia de los ECM del cribado y los indicadores del resultado del programa</p> <p>Financiación: ninguna</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflicto</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM (cblA, cblB y cblC, cblD) y PA</p> <p>Panel de cribado: incluye 17 ECM</p> <p>Cohorte (n.º RN): 56.632 Bajo peso / prematuridad: 0% (solo incluye RN vivos de ≥ 23 semanas gestación)</p> <p>Tasa de cobertura: 100%</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa 1º nivel: LC-MS/MS (AB Sciex-API 3200) 2º nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: 24 horas de vida</p> <p>Proceso de análisis: si resultado alterado, se reanaliza en un duplicado de la misma tarjeta. Si persiste el + se realiza rellamada (obtener nueva muestra). Si mantiene + se deriva a confirmación diagnóstica.</p> <p>Clasificación de las muestras:</p> <p>Análisis confirmatorios: análisis bioquímico y genético</p> <p>Periodo de seguimiento: 5 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA: Primario ($\mu\text{mol/L}$): C3 ≥ 10 Ratio: C3/C2 $\geq 0,4$</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: ni <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="2">56.632</td> <td>3</td> <td>1:18.877</td> <td>5,30</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>4</td> <td>1: 14.158</td> <td>7,06</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>3</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>4</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: 11 días (tiempo medio desde que se recibe la muestra hasta que se deriva a confirmación). 5,8 días para el primer resultado – 2,95 reanálisis – 2,17 derivación a confirmación.</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: ni Sintomáticos: ni <p>Muertes: ni</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas: 0</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos: ni</p> <p>Comentarios (datos globales del programa): la elevada incidencia de ECM se explica en parte por la elevada consanguineidad (>56%)</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	56.632	3	1:18.877	5,30	PA	4	1: 14.158	7,06	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	3	ni	ni	-	-	-	-	-	PA	-	4	ni	ni	-	-	-	-	-
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																										
AMM global	56.632	3	1:18.877	5,30																																										
PA		4	1: 14.158	7,06																																										
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																					
AMM global	-	3	ni	ni	-	-	-	-	-																																					
PA	-	4	ni	ni	-	-	-	-	-																																					

Yang C. <i>et al.</i> , 2020/2018 Guo <i>et al.</i> , 2018	Características del estudio	Resultados																																																		
<p>Lugar: China (Jining, provincia Shandong)</p> <p>Ámbito: programa local (<i>Jining Maternal and Child Health Care Hospital</i>)</p> <p>Periodo: jul 2014-dic 2018</p> <p>Objetivo: describir 5 años de experiencia (incidencia, espectro y características genéticas)</p> <p>Financiación: pública</p> <p>Conflicto de interés: 3 autores empelados de la industria, el resto los autores declaran la ausencia de conflicto</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM (mut, cblA/B, cblC/D) y PA</p> <p>Panel de cribado: 27</p> <p>Cohorte (n.º RN): 514.234 RN Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: 90,32%</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa 1^{er} nivel: MS/MS (ACQUITY TQD MS) 2^o nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: 3-7 día de vida</p> <p>Proceso de análisis: si resultado +, se reanaliza en nueva muestra (rellamada). Si continúa + se deriva a confirmación.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: bioquímicos y genéticos (NGS)</p> <p>Periodo de seguimiento: 4 años</p>	<p>Puntos de corte (basados en percentiles), comunes AMM/PA: Primario (µmol/L): C3 >4,2 (rango: 0,2 – 4,2) Ratios (µmol/L): C3/C2 >0,18 (rango: 0,02 – 0,18) C3/C0 >0,19 (rango: 0,01 – 0,19)</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: 4.645 (0.90%) (dato global de todo el programa) <table border="1" data-bbox="1093 552 2069 772"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">514.234</td> <td>92^a</td> <td>1: 5.589</td> <td>17,9</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>24</td> <td>1:21.426</td> <td>4,67</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>68</td> <td>1:7.562</td> <td>13,3</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>6</td> <td>1:85.706</td> <td>1,17</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: incluye 23 AMM mut, 1 cblA y 68 cblC</p> <table border="1" data-bbox="1093 810 2069 943"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>92</td> <td rowspan="2">ni</td> <td rowspan="2">ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>6</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: 13-121 días (dato procedente de 16 casos AMM diagnosticados entre 2014 – 2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: ni Sintomáticos: ni <p>Muertes: ni</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas: 154 (2,1% en rellamada, dato global de todo el programa)</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos: ni</p> <p>Comentarios (datos globales del programa): 4799 RN sospechas en el primer cribado (0,93%). Se rellaman 4645 (97,9%) y se confirman 265 casos (130 acidemias orgánicas, 83 aminoacidopatías, 34 enfermedades de los ácidos grasos y 18 del ciclo de la urea)</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	514.234	92 ^a	1: 5.589	17,9	AMM aislada	24	1:21.426	4,67	AMM comb	68	1:7.562	13,3	PA	6	1:85.706	1,17	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	92	ni	ni	-	-	-	-	-	PA	-	6	-	-	-	-	-
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																
AMM global	514.234	92 ^a	1: 5.589	17,9																																																
AMM aislada		24	1:21.426	4,67																																																
AMM comb		68	1:7.562	13,3																																																
PA		6	1:85.706	1,17																																																
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																											
AMM global	-	92	ni	ni	-	-	-	-	-																																											
PA	-	6			-	-	-	-	-																																											

Yang N <i>et al.</i> , 2020	Características del estudio	Resultados																																																																		
<p>Lugar: China (Beijing)</p> <p>Ámbito: regional (1 centro que recoge información de 15 instituciones)</p> <p>Periodo: ago 2014-mar 2019</p> <p>Objetivo: explorar la efectividad de ampliar el programa de cribado neonatal mediante MS/MS y diagnóstico genético NGS en Beijing</p> <p>Financiación: no declaran ninguna. Sin embargo, en los conflictos de interés aclaran que las organizaciones financiadoras no desempeñaron ningún papel en ninguna de las fases del estudio</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM y PA</p> <p>Panel de cribado: Incluye otros ECM, pero no especifica el número</p> <p>Cohorte (n.º RN): 58.651 Bajo peso (<2500 g): 2,8% (1.649) prematuros (<37 sem): 4,1% (2.427)</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa 1º nivel: MS/MS 2º nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: >72 horas de vida</p> <p>Proceso de análisis: si la prueba es positiva, se reanaliza la muestra. Si la segunda prueba es positiva se realiza rellamada. Si persiste el + se envía a evaluación diagnóstica (NGS y diagnóstico diferencial).</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: GC-MS/MS, análisis bioquímicos y genético (plataforma NGS+MyGenostics)</p> <p>Periodo de seguimiento: 4 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA: Primario ($\mu\text{mol/L}$): C3\geq5,7; Met\leq10 o \geq60 (AMM combinada con Hcy) Ratios: C3/C2>0,2</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: 1181 RN (dato agregado de todo el programa) <table border="1" data-bbox="1093 424 2069 647"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">58.651</td> <td>7^a</td> <td>1:8379</td> <td>11,9</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>2</td> <td>1:29.326</td> <td>3,41</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>5</td> <td>1:11.730</td> <td>8,53</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>1</td> <td>1:58.651</td> <td>1,71</td> </tr> </tbody> </table> <p>A: incluye 2 AMM mut y 5 cbIC</p> <table border="1" data-bbox="1093 683 2069 906"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>7</td> <td rowspan="4">ni</td> <td rowspan="4">ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>-</td> <td>2</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>AMM + Hcy</td> <td>-</td> <td>5</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: 2 RN con AMM cbIC Sintomáticos: 6 RN: 2 AMM mut, 3 AMM cbIC y 1 PA <p>Muertes: 1 RN (paciente con PA muere a los 7 días)</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas: ni</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> AMM aislada (mut): 2 RN ingresados en la UCI a los 2 días de vida por su primer episodio de descompensación metabólica. A pesar de iniciar tratamiento precoz, ambos RN presentaron retraso del crecimiento y mental y frecuentes episodios de descompensación desde los 3 meses de vida. AMM + Hcy (cbIC): 5 RN, solo 2 de ellos libres de síntomas a los 2 días de vida, de los cuales 1 presentó retraso del desarrollo y el otro sano. Los otros 3 RN presentaron síntomas (letargia, vómitos, convulsiones, dificultad de alimentación), y todos presentaron una evolución favorable. PA: 1 RN presenta a los 2 días de vida acidosis metabólica, hiperamonemia y letargia, fallece a los 7 días de vida <p>Comentarios (datos globales del programa): 1547 (2,63%) fueron + en la primera prueba; rellaman a 1181 RN (366 pérdidas; 23,66%) y confirman 91 casos.</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	58.651	7 ^a	1:8379	11,9	AMM aislada	2	1:29.326	3,41	AMM comb	5	1:11.730	8,53	PA	1	1:58.651	1,71	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	7	ni	ni	-	-	-	-	-	AMM aislada	-	2	-	-	-	-	-	AMM + Hcy	-	5	-	-	-	-	-	PA	-	1	-	-	-	-	-
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																
AMM global	58.651	7 ^a	1:8379	11,9																																																																
AMM aislada		2	1:29.326	3,41																																																																
AMM comb		5	1:11.730	8,53																																																																
PA		1	1:58.651	1,71																																																																
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																																											
AMM global	-	7	ni	ni	-	-	-	-	-																																																											
AMM aislada	-	2			-	-	-	-	-																																																											
AMM + Hcy	-	5			-	-	-	-	-																																																											
PA	-	1			-	-	-	-	-																																																											

Lin et al., 2019	Características del estudio	Resultados																																												
<p>Lugar: China (Quanzho, provincia Fujian)</p> <p>Ámbito: programa nacional</p> <p>Periodo: ene 2014-nov 2018</p> <p>Objetivo: describir la incidencia, espectro de enfermedad y características genéticas de los ECM incluidos en el programa de cribado (Quanzhou, Sur de China)</p> <p>Financiación: pública (Quanzhou Municipal Science and Technology Plan Project)</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos prospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM y PA</p> <p>Panel de cribado: incluye al menos 22 (no detalla)</p> <p>Cohorte (n.º RN): 364.545 Bajo peso/prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa 1º nivel: MS/MS (NeoBase™) 2º nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: 3-7 días de vida</p> <p>Proceso de análisis: si el resultado muestra una elevación significativa, el RN se envía de inmediato a confirmación diagnóstica. Si el resultado muestra elevación moderada se repite la prueba en nueva muestra (rellamada) y si mantiene el + se deriva a confirmación diagnóstica.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: análisis genético (NGS en muestra sangre) y bioquímico.</p> <p>Periodo de seguimiento: 4,9 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA: Primario ($\mu\text{mol/L}$): C3 <4,5 Ratios ($\mu\text{mol/L}$): C3/C2 >0,2 C3/C0 > 0,2</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: 4809 (1.34% de los positivos) <table border="1" data-bbox="1093 592 2069 751"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="2">364.545</td> <td>3</td> <td>1: 121.515</td> <td>0,82</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>2</td> <td>1: 182.273</td> <td>0,55</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1093 767 2069 903"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>3</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>2</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: ni Sintomáticos: ni <p>Muertes: ni</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas (AMM/PA): 88 (1,8% en las rellamadas)</p> <p>Hallazgos incidentales: 9 deficiencias maternas (ninguna relacionada con la Vitamina B₁₂)</p> <p>Descripción de los casos: ni</p> <p>Comentarios (datos globales del programa): 4897 fueron + en la primera prueba (1,34%) de los cuales 4809 fueron rellamados. Se confirmaron 130 ECM (VPP=2,7%)</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	364.545	3	1: 121.515	0,82	PA	2	1: 182.273	0,55	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	3	ni	ni	-	-	-	-	-	PA	-	2	ni	ni	-	-	-	-	-
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																										
AMM global	364.545	3	1: 121.515	0,82																																										
PA		2	1: 182.273	0,55																																										
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																					
AMM global	-	3	ni	ni	-	-	-	-	-																																					
PA	-	2	ni	ni	-	-	-	-	-																																					

Yang Y, et al., 2019 Wang et al., 2019	Características del estudio	Resultados																																											
<p>Lugar: China (norte y sur Provincia Jiangsu)</p> <p>Ámbito: programa regional (3 centros: <i>Changzhou, Lianyungang y Nanjing</i>)</p> <p>Periodo: ene 2014-jun 2018</p> <p>Objetivo: determinar la prevalencia, espectro y mutaciones genéticas de los ECM de Suzhou</p> <p>Financiación: <i>Key Research and Development Plan Project of Jiangsu Province, the Changzhou Science and Technology Support Project, Jiangsu Maternal and Children Health Care Research Project, the Jiangsu Maternal and Children Health Care Key Discipline</i></p> <p>Conflicto de interés: ni</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM y PA</p> <p>Panel de cribado: 27 ECM</p> <p>Cohorte (n.º RN): 536.008 Bajo peso (<2500 g): 3,6% (19.040) Prematuridad (<37 sem): 4,9% (26.107)</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa 1º nivel: MS/MS (MS/MS (Waters HPLC-tandem mass Spectrometry, TQD, Waters) 2º nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: >72 horas de vida</p> <p>Proceso de análisis: si resultado supera umbral se repite el test en un duplicado. Si continua + se rellama (obtención nueva muestra). Si continúa alterado se deriva a evaluación diagnóstica y confirmación (análisis genético) (estrategia de diagnóstico y tratamiento en el mismo momento)</p> <p>Clasificación de las muestras: muestra + si (centro Nanjing): 1) C3/C0>0,3 2) C3/C2>0,21 y C3>4,5 3) C3>6,5</p> <p>Análisis confirmatorios: secuenciación genética (NGS, incluye 306 genes relacionados con las 27 ECM del panel)</p> <p>Periodo de seguimiento: 4 años</p>	<p>Puntos de corte (basados en percentiles), comunes AMM/PA: (datos del centro Nanjing) Primario (nmol/L): C3>4,5 – 6,5 Ratios: C3/C0>0,3; C3/C2>0,21</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellamadas: 13.865 <table border="1" data-bbox="1093 544 2069 679"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>536.008</td> <td>15^a</td> <td>1:35.734</td> <td>2,78</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>536.008</td> <td>1</td> <td>1:536.008</td> <td>0,18</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: incluye 7 AMM mut y 3 cblC (Centro Nanjing)</p> <table border="1" data-bbox="1093 715 2069 850"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>15</td> <td rowspan="2">ni</td> <td rowspan="2">ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asintomáticos: ni • Sintomáticos: ni <p>Muertes: 2 AMM (entre 1-2 meses de vida)</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas: 3899 en la rellamada (22%)</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AMM: incluye 7 AMM mut y 3 cblC notificados en Nanjing (Wang et al 2019) • PA: 1 caso procedente del centro de Nanjing (Wang et al 2019) <p>Comentarios (datos globales del programa): 17.764 RN (3,31%) fueron + en la prueba inicial. Se rellaman 13.865 (3899 pérdidas, 22%) para obtención 2ª muestra. Tras repetir la prueba, 1.033 (7,45%) son positivos y se derivan a evaluación. Se diagnostican 194 casos, 4 fallecen (1 TYR, 1 MSUD y 2 AMM) la mayoría entre 1-2 mes de vida</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	536.008	15 ^a	1:35.734	2,78	PA	536.008	1	1:536.008	0,18	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	15	ni	ni	-	-	-	-	-	PA	-	1	-	-	-	-	-
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																									
AMM global	536.008	15 ^a	1:35.734	2,78																																									
PA	536.008	1	1:536.008	0,18																																									
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																				
AMM global	-	15	ni	ni	-	-	-	-	-																																				
PA	-	1			-	-	-	-	-																																				

Zhou et al., 2019	Características del estudio	Resultados																																																				
<p>Lugar: China (Xuzhou, Provincia Jiangsu)</p> <p>Ámbito: programa local (<i>Maternity and Child Health Care Hospital of Xuzhou</i>)</p> <p>Periodo: nov 2015-dic 2017</p> <p>Objetivo: determinar la incidencia de la AMM y resumir las características clínicas, espectro de mutaciones genéticas, tratamiento y seguimiento</p> <p>Financiación: ni</p> <p>Conflicto de interés: ni</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM</p> <p>Panel de cribado: ni</p> <p>Cohorte (n.º RN): 236.368 Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa 1º nivel: MS/MS 2º nivel: ni</p> <p>Edad toma de muestra: ni</p> <p>Proceso de análisis: ni</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: cuantificación de ácidos orgánicos en orina GC-MS/MS), de tHcy en plasma y secuenciación genética</p> <p>Periodo de seguimiento: 2 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM (basados en percentiles): Primario ($\mu\text{mol/L}$): C3 > 5 Ratios: C3/C2 > 0,18 Met: 5-40; tHcy (si necesario)</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: 52 (derivados a confirmación 52) <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="3">236.368</td> <td>14^a</td> <td>1:16.883</td> <td>5,92</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada mut</td> <td>3</td> <td>1:78.789</td> <td>1,27</td> </tr> <tr> <td>AMM comb cbIC</td> <td>11</td> <td>1:21.488</td> <td>4,65</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: incluye 3 AMM mut y 11 AMM cbIC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>14</td> <td rowspan="3">ni</td> <td rowspan="3">38</td> <td rowspan="3">0.016</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>26,9</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>-</td> <td>3</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>7,31</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>-</td> <td>11</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>22,4</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: entre 10 días-4 semanas (AMM mut: 3 días y 4 semanas de vida)</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: ni Sintomáticos: ni <p>Muertes: 2 RN a los 3 meses de vida (infección que provocó crisis metabólica)</p> <p>Tratamiento: para cbIC administración de hidroxocobalamina, levocarnitina, betaina y ácido fólico. Combinación de levocarnitina y restricción proteica dieta para AMM aislada en función de la progresión de la enfermedad.</p> <p>Pérdidas: 3RN</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos: los 3 casos con AMM mut sobrevivieron, dos de ellos presentaron retraso del desarrollo a pesar de recibir tratamiento a tiempo tras el diagnóstico; uno presentó a los 9 días de vida hipotonía y dificultad para comer y el otro vómitos y dificultad para comer a las 4 semanas de vida. El tercer RN presentó vómitos al 3 día de vida y su evolución fue favorable con desarrollo normal.</p> <p>AMM cbIC: 6 RN recibieron tratamiento de inmediato tras recibir el diagnóstico, pero 1 muere al mes de vida (infección que provoca descompensación metabólica), el resto sobrevivieron, pero presentan retraso moderado-severo del desarrollo y ligera hipotonía</p> <p>Comentarios (datos globales del programa): 52 RN (0,02%) presentaron resultado + por elevación de C3 y C3/C2</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	236.368	14 ^a	1:16.883	5,92	AMM aislada mut	3	1:78.789	1,27	AMM comb cbIC	11	1:21.488	4,65	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	14	ni	38	0.016	-	-	26,9	-	AMM aislada	-	3	-	-	7,31	-	AMM comb	-	11	-	-	22,4	-
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																		
AMM global	236.368	14 ^a	1:16.883	5,92																																																		
AMM aislada mut		3	1:78.789	1,27																																																		
AMM comb cbIC		11	1:21.488	4,65																																																		
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																													
AMM global	-	14	ni	38	0.016	-	-	26,9	-																																													
AMM aislada	-	3				-	-	7,31	-																																													
AMM comb	-	11				-	-	22,4	-																																													

Shibata <i>et al.</i> , 2018	Características del estudio	Resultados																																												
<p>Lugar: Japón</p> <p>Ámbito: programa nacional</p> <p>Periodo: 1997-2015</p> <p>Objetivo: investigar la incidencia de ECM y comparar las tasas de detección cribado selectivo vs cribado poblacional.</p> <p>Financiación: pública, beca Investigación Científica (Kiban C) del Ministerio de Educación, Cultura, Deportes, Ciencia y Tecnología y beca Investigación en Ciencias de la Salud y del Trabajo del Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar.</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM y PA</p> <p>Panel de cribado: 24 ECM</p> <p>Cohorte (n° RN): 3.360.000 (incluye 1.95 millones durante la fase piloto entre 1997-2015 y 1.41 millones del 2013-2015)</p> <p>Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: >99,9%</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa 1^{er} nivel: MS/MS 2^o nivel: na</p> <p>Fase piloto (1992-2012) utilizan un método de derivatización (butil) y a partir de 2014 se cambia a un método de no derivatización de las muestras.</p> <p>Cribado selectivo: GC/MS: instrumento GCMS QP-2010 Plus (muestras orina); MS/MS: API-3000 o API-4000 (muestras sangre) o LC/MS/MS-8040.</p> <p>Edad toma de muestra: 4-5 días tras nacer</p> <p>Proceso de análisis: ni</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: análisis bioquímico, medida de la actividad enzimática y análisis genético</p> <p>Periodo de seguimiento: 18 años</p>	<p>Puntos de corte: ni</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellamadas: ni <table border="1" data-bbox="1093 507 2069 639"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>N° de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="2">3.360.000</td> <td>28</td> <td>1:120.000</td> <td>0,83</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>82</td> <td>1:40.975</td> <td>2,44</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1093 655 2069 788"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>28</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>82</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asintomáticos: ni • Sintomáticos: ni <p>Muertes: ni</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas: ni</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos: ni</p> <p>Comentarios (datos globales del programa): se observaron diferencias en la tasa de detección en función del método de cribado. La PA se identificó con menor frecuencia con el cribado selectivo comparado con el cribado poblacional. Mediante cribado selectivo la AMM fue el ECM más frecuente diagnosticado (81 casos, 50,9% del total) seguido por la PA (24 casos, 14,7%), mientras que con el programa de cribado la PA fue el ECM más frecuentemente (82 casos, 53,9%) seguido por la AMM (28 casos, 18,4%).</p> <p>La mayor incidencia de PA identificada por cribado poblacional probablemente sea debida a la detección de mutaciones específicas asociadas a fenotipos medios que no suelen detectarse con cribado selectivo.</p>	ECM	Población	N° de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	3.360.000	28	1:120.000	0,83	PA	82	1:40.975	2,44	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	28	ni	ni	-	-	-	-	-	PA	-	82	ni	ni	-	-	-	-	-
ECM	Población	N° de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																										
AMM global	3.360.000	28	1:120.000	0,83																																										
PA		82	1:40.975	2,44																																										
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																					
AMM global	-	28	ni	ni	-	-	-	-	-																																					
PA	-	82	ni	ni	-	-	-	-	-																																					

Alfadhel <i>et al.</i> , 2017	Características del estudio	Resultados																																												
<p>Lugar: Arabia Saudí</p> <p>Ámbito: programa nacional (139 centros)</p> <p>Periodo: ago 2005-dic 2012</p> <p>Objetivo: describir la incidencia de los ECM incluidos en el programa</p> <p>Financiación: King Salman Center for Disability Research</p> <p>Conflicto de interés: ni</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM y PA</p> <p>Panel de cribado: incluye 16 ECM</p> <p>Cohorte (n.º RN): 775.000</p> <p>Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: 35% (en 2012)</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>1º nivel: MS/MS y Genetic Screening Processor o MS/MS y AutoDELFIA</p> <p>2º nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: 24 horas de vida</p> <p>Proceso de análisis: si resultado de la prueba positivo se reanaliza la misma muestra. Si mantiene el positivo se realiza rellamada (solicitud de 2ª muestra; 5-10 días tras nacer). Si mantiene el positivo se deriva a confirmación diagnóstica.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: análisis bioquímico (ácidos orgánicos en orina y aminoácidos en plasma)</p> <p>Periodo de seguimiento: 7 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA:</p> <p>Primario (μM): C3 ≥ 10</p> <p>Ratios: C3/C2 $\geq 0,4$</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: 5700 [pero solo se obtuvo 2ª muestra del 51% (2907)] <table border="1" data-bbox="1093 568 2069 703"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="2">775.000</td> <td>50</td> <td>1: 15.550</td> <td>6,45</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>55</td> <td>1: 14.091</td> <td>7,10</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1093 719 2069 855"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>50</td> <td>0</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>55</td> <td>0</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: ni Sintomáticos: ni <p>Muertes: ni</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas: 2793 (49%) de las rellamadas</p> <p>Descripción de los casos: ni</p> <p>Comentarios (datos globales del programa): se analizan 775.000 RN y se identifican 743 ECM; el 1,30% de las muestras fueron + en la 1ª prueba (10.097), de las cuales el 0,56% (4397) fueron FP. De los 5700 restantes, solo se obtuvo 2ª muestra del 51% (2907).</p> <p>Matrimonios consanguíneos se estiman que alcanzan el 51-56%, de los cuales, cerca del 30% son entre parientes de primer grado.</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	775.000	50	1: 15.550	6,45	PA	55	1: 14.091	7,10	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	50	0	ni	-	100	-	-	-	PA	-	55	0	ni	-	100	-	-	-
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																										
AMM global	775.000	50	1: 15.550	6,45																																										
PA		55	1: 14.091	7,10																																										
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																					
AMM global	-	50	0	ni	-	100	-	-	-																																					
PA	-	55	0	ni	-	100	-	-	-																																					

Alratrout et al., 2017	Características del estudio	Resultados																																												
<p>Lugar: Arabia Saudí (Dammam)</p> <p>Ámbito: programa nacional (fase II: provincias del este y noroeste- AlJawf)</p> <p>Periodo: ene 2013-jul 2017</p> <p>Objetivo: describir la incidencia de ECM</p> <p>Financiación: <i>General Directorate for Prevention of Genetic and Chronic Disease</i></p> <p>Conflicto de interés: ni</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM y PA</p> <p>Panel de cribado: 17 ECM</p> <p>Cohorte (n° RN): 199.143 Bajo peso/prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa 1^{er} nivel: MS/MS (LC/MS/MS - API 3200) 2^o nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: 24 horas-5 días de vida</p> <p>Proceso de análisis: si el resultado es anormal se repite la prueba en nueva muestra (rellamada) sangre y orina; si persiste el + se deriva a tratamiento de urgencia.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: análisis orina (GC-MS/MS)</p> <p>Periodo de seguimiento: 4.5 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA (en la rellamada): Primario (µmol/L): C3 ≥7 Ratios (µmol/L): C3/C2 ≥0,2</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: ni <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>N° de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="2">199.143</td> <td>9</td> <td>1: 22.127</td> <td>4,52</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>5</td> <td>1: 39.829</td> <td>2,51</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>9</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>5</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: ni Sintomáticos: ni <p>Muertes: ni</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas (AMM/PA): ni</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos: ni</p> <p>Comentarios (datos globales del programa): el programa nacional se implantó en 2005 y se desarrolla en tres fases para cubrir todo el reino de Arabia Saudí. Aquí se presentan los resultados de la fase II (implantación en las provincias del Este y Noroeste-AlJawf). Los autores consideran que una de las razones de la elevada incidencia de ECM puede se debida a los matrimonios consanguíneos entre parientes cercanos (se estima que alcanzan el 51-56%).</p>	ECM	Población	N° de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	199.143	9	1: 22.127	4,52	PA	5	1: 39.829	2,51	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	9	ni	ni	-	-	-	-	-	PA	-	5	ni	ni	-	-	-	-	-
ECM	Población	N° de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																										
AMM global	199.143	9	1: 22.127	4,52																																										
PA		5	1: 39.829	2,51																																										
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																					
AMM global	-	9	ni	ni	-	-	-	-	-																																					
PA	-	5	ni	ni	-	-	-	-	-																																					

Al-Jasmi <i>et al.</i> , 2016 Al Hosani <i>et al.</i> , 2014	Características del estudio	Resultados																																												
<p>Lugar: Emiratos Árabes Unidos (Al-Ain, Abu Dabi)</p> <p>Ámbito: programa nacional (Tawam Hospital)</p> <p>Periodo: 2011-2014</p> <p>Objetivo: describir la incidencia de ECM y tipos de mutaciones con el fin de respaldar medidas preventivas</p> <p>Financiación: pública</p> <p>Conflicto de interés: el autor principal (Fatma Al-Jasmi) recibió honorarios como ponente por parte de <i>Genzyme and Shire</i>. El resto de autores declaran la ausencia de conflicto</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM (cblA, cblB y cblC, cblD) y PA</p> <p>Panel de cribado: incluye 29 ECM (en 2011 incluía 12 ECM y se amplió a 29 ECM en 2013)</p> <p>Cohorte (n° RN): 136.049 Bajo peso/prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: >95%</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa 1^{er} nivel: MS/MS (API 3200™, HVD/Perkin Elmer) 2^o nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: ≥48 horas de vida</p> <p>Proceso de análisis: ni</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: análisis de sangre y orina y secuenciación genética. Las pruebas se realizan a todos los RN, pero para determinar el perfil genético seleccionan los resultados de los RN nacionales de los EAU. Excluyen los resultados genéticos de otras nacionalidades debido a perfiles genéticos variables.</p> <p>Periodo de seguimiento: 4 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA: Primario (µmol/L): C3 <7</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellamadas: ni <table border="1" data-bbox="1093 427 2069 560"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>N° de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="2">136.049</td> <td>2</td> <td>1: 68.025</td> <td>1,47</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>1</td> <td>1: 136.049</td> <td>0,74</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1093 579 2069 711"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>2</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: AMM entre 11-16 días; PA entre 10-40 días (tiempo medio entre el nacimiento y la primera visita clínica para los VP-FP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asintomáticos: • Sintomáticos: 2 AMM (dato agregado toda población) <p>Muertes: 0 AMM; 1 PA (dato agregado toda población)</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas: 7 (RN con resultado + que se pierden antes de la confirmación diagnóstica, ninguna para AMM o PA)</p> <p>Hallazgos incidentales: 1 deficiencia materna de vitamina B₁₂ (provocó resultado alterado del nivel de C3 en el RN; FP)</p> <p>Descripción de los casos: resultados para el total de la población (ciudadanos y residentes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • AMM: 2RN debutaron al tercer y cuarto día de vida (hipoglucemia, trombocitopenia, hiperamonemia) pero presentaron buenos resultados clínicos. • PA: 3RN: 1 RN presentó irritabilidad a los 2 días de vida y falleció a los 15 días de vida; otro RN no se sometió a la prueba de cribado y falleció a los 2 años de vida; el tercer RN tenía historia familiar y se diagnosticó clínicamente a los 10 días de vida. <p>Comentarios (datos globales del programa): el estudio hace una división entre ciudadanos de EAU y residentes de otras nacionalidades. El análisis más exhaustivo está hecho para la población de ciudadanos y son los datos que se reportan en la tabla. Elevada consanguineidad parental (81.5%) entre las familias de los RN afectados. El 25% de los RN diagnosticados (14/55) tenían otro miembro de la familia afectado con la misma enfermedad. Los autores indican que para mejorar el programa deberían implementar la detección de la homocistinuria utilizando tHcy.</p>	ECM	Población	N° de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	136.049	2	1: 68.025	1,47	PA	1	1: 136.049	0,74	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	2	ni	ni	-	-	-	-	-	PA	-	1	ni	ni	-	-	-	-	-
ECM	Población	N° de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																										
AMM global	136.049	2	1: 68.025	1,47																																										
PA		1	1: 136.049	0,74																																										
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																					
AMM global	-	2	ni	ni	-	-	-	-	-																																					
PA	-	1	ni	ni	-	-	-	-	-																																					

Han <i>et al.</i> , 2016	Características del estudio	Resultados																														
<p>Lugar: China (Shandong)</p> <p>Ámbito: local (1 centro: <i>Jinan Maternal and Child Care Hospital</i>)</p> <p>Periodo: may 2011-may 2014</p> <p>Objetivo: estimar la incidencia de AMM en la Provincia de Shandong y resumir la presentación clínica, características bioquímicas y régimen de tratamiento de los pacientes tratados de forma precoz con AMM cbIC.</p> <p>Financiación: ni</p> <p>Conflicto de interés: ni</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM combinada (cbIC)</p> <p>Panel de cribado: na</p> <p>Cohorte (n.º RN): 35.291</p> <p>Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa</p> <p>1^{er} nivel: MS/MS</p> <p>2^o nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: ni</p> <p>Proceso de análisis: ni</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: análisis bioquímicos [ácidos orgánicos en orina (GC-MS/MS) y cuantificación de tHcy (plasma)] y análisis genético.</p> <p>Periodo de seguimiento: 3 años</p>	<p>Puntos de corte:</p> <p>Primario (µmol/L): C3 > 4,5</p> <p>Ratios: C3/C2 > 0.2</p> <p>Secundario (µmol/L): Met > 45</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellamadas: ni <table border="1" data-bbox="1093 592 2069 679"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM comb (cbIC)</td> <td>35.291</td> <td>9</td> <td>1:3.920</td> <td>25,5</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1093 699 2069 786"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM comb</td> <td>-</td> <td>9</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asintomáticos: ni • Sintomáticos: ni <p>Muertes: 1 RN a los 38 días de vida por crisis metabólica provocada por una infección</p> <p>Tratamiento: hidroxocobalamina intramuscular, levocarnitina, betaína y ácido fólico (4 RN); hidroxocobalamina intramuscular (1 RN); desconocido (1 RN); sin tratamiento (2 RN). Ninguno de los pacientes tuvo una dieta proteica restrictiva</p> <p>Pérdidas: ni</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos: 5 RN iniciaron tratamiento a los 7 días de vida de confirmar el diagnóstico; un RN fallece y el resto están vivos.</p> <p>2 RN no recibieron ningún tratamiento: uno presentó un desarrollo normal y el otro un grave retraso del desarrollo. sin tratamiento. 5 RN que recibieron tratamiento tuvieron una buena respuesta metabólica, pero todos presentaron retraso mental y del lenguaje, así como manifestaciones neurológicas (hipotonía muscular, atrofia óptica y retraso del desarrollo).</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM comb (cbIC)	35.291	9	1:3.920	25,5	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM comb	-	9	ni	ni	-	-	-	-	-
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																												
AMM comb (cbIC)	35.291	9	1:3.920	25,5																												
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																							
AMM comb	-	9	ni	ni	-	-	-	-	-																							

Hassan <i>et al.</i> , 2016	Características del estudio	Resultados																																										
<p>Lugar: Cairo (Egipto)</p> <p>Ámbito: programa piloto (Cairo University Children's Hospital)</p> <p>Periodo: ene 2008-nov 2008</p> <p>Objetivo: estimar el impacto de los ECM detectables mediante MS/MS en Egipto</p> <p>Financiación: <i>European Union funded project: Program for prevention, early detection and early intervention in Egyptian children with genetic disabilities and children at risk</i></p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflicto</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes)</p> <p>Patología cribada: AMM y PA</p> <p>Panel de cribado: >30 ECM</p> <p>Cohorte (n° RN): 25.276 Bajo peso/prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa 1^{er} nivel: MS/MS (Quattro Micro) 2^o nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: 3 - 7 días de vida</p> <p>Proceso de análisis: si el resultado es anormal se reanaliza en un duplicado de la misma muestra; si persiste el + se deriva a evaluación y confirmación diagnóstica.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: ni</p> <p>Periodo de seguimiento: 11 meses</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA: Primario (μmol/L): C3 <6,8</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellamadas: 31 (dato global del programa) <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="2">25.276</td> <td>2</td> <td>1: 12.638</td> <td>7,91</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>1</td> <td>1: 25.276</td> <td>3,95</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>25.256</td> <td>2</td> <td>0</td> <td rowspan="2">18^a</td> <td rowspan="2">0.071</td> <td>100</td> <td>99,92</td> <td>6,31</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>25.257</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>100</td> <td>99,92</td> <td>5,26</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: dato global de todo el programa</p> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asintomáticos: ni • Sintomáticos: ni <p>Muertes: ni</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas (AMM/PA): ni</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos: ni</p> <p>Comentarios (datos globales del programa): 18 FP. La tasa de FP fue mucho más elevada para algunos marcadores, como C3, C5-OH y Tirosina que representaron el 72%. La utilización de ratios como C3/C2 (y otros) pueden reducir la tasa de FP, pero éstos se implementaron mucho más tarde.</p> <p>El estudio también aporta información sobre 3900 niños con sospecha de ECM de entre 1 semana y 15 años de vida (diagnóstico clínico), entre los que se diagnosticaron 235 ECM entre ellos 26 AMM (11,1%) y 13 PA (5,5%)</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	25.276	2	1: 12.638	7,91	PA	1	1: 25.276	3,95	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	25.256	2	0	18 ^a	0.071	100	99,92	6,31	100	PA	25.257	1	0	100	99,92	5,26	100
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																								
AMM global	25.276	2	1: 12.638	7,91																																								
PA		1	1: 25.276	3,95																																								
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																			
AMM global	25.256	2	0	18 ^a	0.071	100	99,92	6,31	100																																			
PA	25.257	1	0			100	99,92	5,26	100																																			

Yunus <i>et al.</i> , 2016	Características del estudio	Resultados																																												
<p>Lugar: Malasia</p> <p>Ámbito: programa piloto (11 hospitales)</p> <p>Periodo: jun 2006-dic 2008</p> <p>Objetivo: determinar la viabilidad de realizar el cribado neonatal de metabolopatías con MS/MS y el impacto en su tasa de detección en Malasia</p> <p>Financiación: Beca de investigación del <i>Institute for Medical Research</i>, Ministerio de Salud de Malasia.</p> <p>Las organizaciones financiadoras no desempeñaron ningún papel en ninguna de las fases del estudio</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM y PA</p> <p>Panel de cribado: 27 ECM</p> <p>Cohorte (n° RN): 30.247</p> <p>Bajo peso: ni Prematuridad (<37 sem): 0% (excluidos)</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa 1^{er} nivel: MS/MS 2^o nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: 24 horas – 7 días de vida 24 horas de vida (después de un mínimo de 2 tomas de alimento) hasta 7 días</p> <p>Proceso de análisis: las muestras que superan el punto de corte se reanalizan en un duplicado al día siguiente, si continúa el valor alterado se realiza rllamada, obtención de nueva muestra de sangre y orina para confirmación diagnóstica</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: aminoácidos en plasma y ácido orgánicos en orina</p> <p>Periodo de seguimiento: 2 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA: Primario (µmol/L): C3>5 Ratios: C3/C2>0.25</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: 252 RN (11 pérdidas, 4.36%); 241 se derivan a confirmación. <table border="1" data-bbox="1093 555 2069 687"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>N° de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="2">29.160</td> <td>2</td> <td>1:14.580</td> <td>6,85</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1093 707 2069 839"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>239</td> <td>0,82</td> <td>100</td> <td>99,17</td> <td>0,83</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: ni Sintomáticos: ni <p>Muertes: ni</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas: 11 RN (dato agregado de todo el programa)</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos: ni</p> <p>Comentarios (datos globales del programa): durante el periodo de estudio se criban 30 247 RN, pero solo se analizan 29.589 muestras (388 muestras no fueron válidas, 1,26%). 1192 fueron + (4,09%) en la primera prueba y reanalizadas en un duplicado; continuaron + 252 que fueron rllamadas, pero solo 241 se envían a confirmación (11 pérdidas). Diagnostican 8 casos; 231 FP; 2 FN (1 MSUD y 1 TYR-I).</p>	ECM	Población	N° de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	29.160	2	1:14.580	6,85	PA	0	-	-	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	2	0	239	0,82	100	99,17	0,83	100	PA	-	0	0	-	-	-	-	-	-
ECM	Población	N° de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																										
AMM global	29.160	2	1:14.580	6,85																																										
PA		0	-	-																																										
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																					
AMM global	-	2	0	239	0,82	100	99,17	0,83	100																																					
PA	-	0	0	-	-	-	-	-	-																																					

Lim et al., 2014	Características del estudio	Resultados																																																																													
<p>Lugar: Singapur</p> <p>Ámbito: programa nacional</p> <p>Periodo: jul 2006-abr 2014</p> <p>Objetivo: describir la experiencia del programa de los 8 últimos años [2 fases: estudio piloto (2006-2010) e implementación programa]</p> <p>Financiación: Pública (<i>Health Service Development Program Award funded by the Ministry of Health</i>)</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM (mut, cblA, cblB, mut) y PA (ECM secundarios cblC, cblD)</p> <p>Panel de cribado: incluye 20 ECM principales y 22 secundarias (diagnóstico diferencial)</p> <p>Cohorte (nº RN): 177.267 Bajo peso/prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: 71% (en 2013)</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa (piloto); 2 etapas (programa) 1º nivel: MS/MS (API 2000 ESI/MS/MS durante la fase piloto (2005-2009), y a partir de 2009 API 3200™ ESI/MS/MS) 2º nivel: (a partir de finales de 2009) LC-MS/MS (para MMA)</p> <p>Edad toma de muestra: >24 horas de vida (con independencia de la edad gestacional y estado de alimentación); RN prematuros (<36 semanas) se requieren 3 muestras: 24-72 horas, a las 2 semanas y a las 4 semanas de vida. Edad media toma muestra 47,9 horas.</p> <p>Proceso de análisis: si la 1ª prueba muestra alteración de C3 se reanaliza la muestra en un duplicado para cuantificar el nivel de MMA (2ª nivel). Además, cuando C3>9 y MMA<3 (negativo) se realiza rellamada para diagnóstico diferencial de PA.</p> <p>Clasificación de las muestras:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positiva: C3≥5,5 y MMA>3 C3<5,5 y C3/C2 ≥0,2 y MMA>3 • Negativa: C3≥5,5 y MMA<3 C3<5,5 y C3/C2<0,2 C3<5,5 y C3/C2≥0,2 y MMA<3 <p>Análisis confirmatorios: análisis bioquímico (acilcarnitinas en plasma, ácidos orgánicos en orina, en particular MCA en orina), análisis genético o enzimático</p> <p>Periodo de seguimiento: 8 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA: durante la fase piloto utilizaban valores del percentil 99 y a partir de agosto de 2010 utilizaron valores absolutos. Primario (µmol/L): C3 >5,5 Ratios (µmol/L): C3/C2 >0,20, C3/C16 >2,0, C3/Met >0,20 Segundo nivel (µmol/L): MMA <3,0 (a partir de 2009)</p> <p>Resultados globales para todo el período:</p> <table border="1" data-bbox="1099 544 2069 767"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">177.267</td> <td>5</td> <td>1:35.454</td> <td>2,82</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>2</td> <td>1:88.634</td> <td>1,15</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>3</td> <td>1:59.089</td> <td>1,69</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>FASE PILOTO: 2006-2010; cribado en 1 etapa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellamadas: 487 (0,79%) (667 muestras + (1,1%) que precisaron alguna acción) <table border="1" data-bbox="1099 855 2069 991"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>61.313</td> <td>2^a</td> <td>1: 30.657</td> <td>3,26</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>(piloto)</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 1 RN con AMM aislada y 1 RN con AMM cblC</p> <table border="1" data-bbox="1099 1027 2069 1203"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>61.133</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>178</td> <td>0,29</td> <td>100</td> <td>99,7</td> <td>1,1</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>61.133</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>179</td> <td>0,29</td> <td>100</td> <td>99,7</td> <td>0,55</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>61.133</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>179</td> <td>0,29</td> <td>100</td> <td>99,7</td> <td>0,55</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	177.267	5	1:35.454	2,82	AMM aislada	2	1:88.634	1,15	AMM comb	3	1:59.089	1,69	PA	0	-	-	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	61.313	2 ^a	1: 30.657	3,26	PA	(piloto)	0	-	-	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	61.133	2	0	178	0,29	100	99,7	1,1	100	AMM aislada	61.133	1	0	179	0,29	100	99,7	0,55	100	AMM comb	61.133	1	0	179	0,29	100	99,7	0,55	100
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																											
AMM global	177.267	5	1:35.454	2,82																																																																											
AMM aislada		2	1:88.634	1,15																																																																											
AMM comb		3	1:59.089	1,69																																																																											
PA		0	-	-																																																																											
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																											
AMM global	61.313	2 ^a	1: 30.657	3,26																																																																											
PA	(piloto)	0	-	-																																																																											
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																																																						
AMM global	61.133	2	0	178	0,29	100	99,7	1,1	100																																																																						
AMM aislada	61.133	1	0	179	0,29	100	99,7	0,55	100																																																																						
AMM comb	61.133	1	0	179	0,29	100	99,7	0,55	100																																																																						

FASE IMPLEMENTACIÓN PROGRAMA: 2010-2014, cribado en 2 etapas

- Rellamadas: 45 (0,04%) (670 + en 1ª prueba (0,59%) y 45 + en 2º nivel que se envían a confirmación)

ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN
AMM global	115.954	3ª	1: 38.651	2,59
PA	(2º tier)	0	-	-

ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN
AMM global	115.909	3	0	42	0,036	100	99,96	6,6	100
AMM aislada	155.909	1	0	44	0,028	100	99,97	2,2	100
AMM comb	155.909	2	0	43	0,037	100	99,97	4,65	100

Edad al diagnóstico: ni

- **Asintomáticos:** -
- **Sintomáticos:** -

Muertes: ni

Tratamiento: ni

Pérdidas: ni

Hallazgos incidentales: 2 deficiencias maternas de Vitamina B₁₂ (1 piloto + 1 programa)

Descripción de los casos:

- **AMM:** durante la fase piloto (2006-2010) se criban 61.313 RN, 667 (1,1%) son +, se rellaman 487 y se identifican 20 ECM: 1 AMM aislada y 1 AMM cblC.
Entre 2010 y 2014 (2º tier) se criban 112.289 RN, 670 son + en la primera prueba (0,60%), todas se someten al 2º tier y 45 de ellas se derivan a confirmación, se confirman 4 ECM: 1 AMM aislada y 2 AMM cblC.
- **PA:** 0 casos

Comentarios (datos globales del programa): edad media toma de muestra 47,9 horas; resultado del cribado disponible en 1,64 días. Tras la implementación del test de segundo nivel, aumentó cerca de un 3% el de número de muestras que precisaban ser analizadas de nuevo, lo que aumentó el tiempo del resultado a 3.8 días (que consideran aceptable). Más del 97% de los casos sospechosos fueron evaluados por la unidad metabólica dentro de los 7 primeros días de vida.

Media global desde que se completa el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento: 8,7 días.

Además, desde el 2006 identifican entre la población no cribada (el PCN es voluntario) un total de 6 RN, dos de ellos con AMM. Todos presentaron síntomas clínicos y fueron diagnosticados tras el test diagnóstico. Todos presentaron daños irreversibles neurológicas y del desarrollo.

Therrell <i>et al.</i> , 2014	Características del estudio	Resultados																																																															
<p>Lugar: Estados Unidos</p> <p>Ámbito: programa nacional (7 programas regionales, 51 estados)</p> <p>Periodo: ene 2001-dic 2011</p> <p>Objetivo: estimar la incidencia nacional de los ECM y los costes intervención nutricional de los últimos 10 años del programa</p> <p>Financiación: ni</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflicto</p>	<p>Tipo de estudio: registro (<i>National Newborn Screening Information System</i>, NNSIS)</p> <p>Patología cribada: AMM (mut, cbIA, cbIB) y PA</p> <p>Panel de cribado: incluye 31 ECM</p> <p>Cohorte (n° RN): 49.009.942 AMM 25.026.374 PA</p> <p>Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: ni</p> <p>1^{er} nivel: MS/MS</p> <p>2^o nivel: ni</p> <p>Edad toma de muestra: ni</p> <p>Proceso de análisis: ni</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: ni</p> <p>Periodo de seguimiento: 10 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA: ni</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellamadas: 2729 RN (80,57%, dato global) (305 derivados a confirmación) <table border="1" data-bbox="1093 448 2069 671"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>49.009.942</td> <td>216^a</td> <td>1:226.898</td> <td>0,44</td> </tr> <tr> <td>AMM cbIA/B</td> <td>23.799.921</td> <td>58</td> <td>1:410.343</td> <td>0,24</td> </tr> <tr> <td>AMM MUT</td> <td>25.219.021</td> <td>158</td> <td>1:159.614</td> <td>0,63</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>25.026.374</td> <td>105</td> <td>1:238.346</td> <td>0,42</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: incluye 158 mut y 58 cbIA/B</p> <table border="1" data-bbox="1093 708 2069 884"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM cbIA/B</td> <td>-</td> <td>58</td> <td rowspan="3">ni</td> <td rowspan="3">ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>AMM MUT</td> <td>-</td> <td>158</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>105</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <p>Muertes: ni</p> <p>Tratamiento: hidroxocobalamina y restricción dieta (tratamiento estándar cbIA/B), restricción proteica, suplementos L-carnitina, evitar el ayuno (tratamiento estándar Mut). Ambos suplementos (betaina, folato, L/Iso, L-Carnitina, L-Val, piridoxina, B₁₂ y L-Arg)</p> <p>PA: restricción proteica, suplementos L-carnitina, evitar el ayuno (tratamiento estándar Mut). Suplementos (biotina, L/Iso, L-Carnitina, L-Val)</p> <p>Pérdidas: ni</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos: ni</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	49.009.942	216 ^a	1:226.898	0,44	AMM cbIA/B	23.799.921	58	1:410.343	0,24	AMM MUT	25.219.021	158	1:159.614	0,63	PA	25.026.374	105	1:238.346	0,42	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM cbIA/B	-	58	ni	ni	-	-	-	-	-	AMM MUT	-	158	-	-	-	-	-	-	PA	-	105	-	-	-	-	-	-
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																													
AMM global	49.009.942	216 ^a	1:226.898	0,44																																																													
AMM cbIA/B	23.799.921	58	1:410.343	0,24																																																													
AMM MUT	25.219.021	158	1:159.614	0,63																																																													
PA	25.026.374	105	1:238.346	0,42																																																													
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																																								
AMM cbIA/B	-	58	ni	ni	-	-	-	-	-																																																								
AMM MUT	-	158			-	-	-	-	-	-																																																							
PA	-	105			-	-	-	-	-	-																																																							
<p>Abreviaturas: AMM: acidemia metilmalónica; CG-MS/MS: cromatografía de gases acoplada a tándem masas; ECM: error congénito del metabolismo; Esp: especificidad; FN: falso negativo; FP: falso positivo; LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a tándem masas; MCA: ácido metilcálcico; MMA: ácido metilmalónico; na: no aplica; ni: no informa; PA: acidemia propiónica; RN: recién nacido; Sens: sensibilidad; tHcy: homocisteína total; VN: verdadero negativo; VP: verdadero positivo; VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.</p> <p>Fuente: elaboración propia.</p>																																																																	

Estudios de cribado en 2 etapas

Maier et al., 2023	Características del estudio	Resultados																																																																													
<p>Lugar: Alemania (Hanover, Heidelberg y Munich)</p> <p>Ámbito: programa nacional</p> <p>Periodo: ene 2010-dic 2020 (Hanover May 2018; Heidelberg Ago 2016; Munich Ene 2010)</p> <p>Objetivo: evaluar la viabilidad de ampliar el programa de cribado con 18 nuevos ECM</p> <p>Financiación: Dietmar Hopp Foundation, St. Leon-Rot, Germany</p> <p>Conflicto de interés: 6 autores recibieron financiación de la industria (todos declaran la independencia de sus patrocinadores y que no han sido influenciados por los mismos). El resto de autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM (mut, cblA, cblB, cblC y cblD) y PA</p> <p>Panel de cribado: 18 ECM</p> <p>Cohorte (n.º RN): 1.777.264 Edad gestacional (mediana): 39 semanas Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: ≈99% (participación Hanover 99,9%; Heidelberg 67%; Munich 99,9%)</p> <p>Proceso de cribado: 2 etapas 1^{er} nivel: MS/MS (acilcarnitinas) 2^o nivel: LC-MS/MS (MMA, 3OH-PA y MCA)</p> <p>Edad toma de muestra: 36-72 horas de vida</p> <p>Proceso de análisis: Se realiza prueba de primer nivel. En muestras con C3 elevado, se reanaliza en un duplicado MMA, 3OH-PA y MCA (2^o tier; para identificación de PA y AMM aislada y combinada con Hcy). En muestras con niveles bajos de metionina, se cuantifica tHcy y MMA (para identificación de AMM+Hcy). Si prueba de segundo nivel positiva, análisis de confirmación.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: análisis bioquímico (ácidos orgánicos en orina, MMA en plasma y orina), estado B₁₂ y análisis genético</p> <p>Periodo de seguimiento: 10 años</p>	<p>Puntos de corte:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>AMM (mut, cblA, cblB) / PA</th> <th>cblC, cblD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Umbral</td> <td>>umbral</td> <td><umbral</td> </tr> <tr> <td>Primario (µmol/L)</td> <td>C3>5,9; C0<7</td> <td>C3>5,9, Met<7-11</td> </tr> <tr> <td>Ratios</td> <td>C3/C2>0,2; C3/C4>31,1, C3/C16>1,81</td> <td>Met/Phe<0,18</td> </tr> <tr> <td>Segundo nivel</td> <td>MMA>3, MCA>0,7, 3OH-PA>30</td> <td>tHcy>14, MMA>3</td> </tr> </tbody> </table> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellamadas: na <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">1.777.264</td> <td>16^a</td> <td>1: 111.079</td> <td>0,90</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>12</td> <td>1:148.105</td> <td>0,62</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>4</td> <td>1:444.316</td> <td>0,23</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>5</td> <td>1: 355.453</td> <td>0,28</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: incluye 9 mut, 2 cblA/B, 5 cblC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>1.777.223</td> <td>11</td> <td>1 (mut)</td> <td>29</td> <td>0,016</td> <td>91,6</td> <td>99,99</td> <td>27,5</td> <td>99,99</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>-</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>39*</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>1.777.216</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>43</td> <td>0,024</td> <td>100</td> <td>99,99</td> <td>11,6</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: 17 días AMM (mut, cblA/B); 22 días PA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asintomáticos: 3 AMM (mut, cblA/B); 2 PA • Sintomáticos: 5 AMM (mut, cblA/B) (debutan a los 3 días de vida; rango 1-8); 2 PA (debutan a los 3 días de vida) <p>Muertes: 0</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas: 3 AMM, 1 PA</p> <p>Hallazgos incidentales: los datos de cblC aparecen agrupados con cblG y la deficiencia de metiltetrahydrofolato reductasa (VP: 68; FP: 373; VPP: 0,07-0,67; FN: 3 (1 déficit de galactosaquinasa, 1 cblG, 1 AMM mut))</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AMM: se identifican 11 casos por cribado (8 mut, 2 cblA, 1 cblC) y 1 un caso (AMM mut) a los 3.10 años que presentó crisis metabólica a causa de una infección (1 FN). 5 debutaron en el momento del resultado de la primera prueba • PA: se identifican 5 casos por cribado, 2 debutaron a los 3 días de vida <p>Comentarios (datos globales del programa): 441 + (tasa rellamada 0,02%), 68 ECM confirmados y 373 FP. El 21% asintomáticos (14 RN) al diagnóstico. 3 FN (1 GAL, 1 cblG y 1 AMM mut)</p>		AMM (mut, cblA, cblB) / PA	cblC, cblD	Umbral	>umbral	<umbral	Primario (µmol/L)	C3>5,9; C0<7	C3>5,9, Met<7-11	Ratios	C3/C2>0,2; C3/C4>31,1, C3/C16>1,81	Met/Phe<0,18	Segundo nivel	MMA>3, MCA>0,7, 3OH-PA>30	tHcy>14, MMA>3	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	1.777.264	16 ^a	1: 111.079	0,90	AMM aislada	12	1:148.105	0,62	AMM comb	4	1:444.316	0,23	PA	5	1: 355.453	0,28	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM aislada	1.777.223	11	1 (mut)	29	0,016	91,6	99,99	27,5	99,99	AMM comb	-	4	0	39*	-	100	-	-	-	PA	1.777.216	5	0	43	0,024	100	99,99	11,6	100
	AMM (mut, cblA, cblB) / PA	cblC, cblD																																																																													
Umbral	>umbral	<umbral																																																																													
Primario (µmol/L)	C3>5,9; C0<7	C3>5,9, Met<7-11																																																																													
Ratios	C3/C2>0,2; C3/C4>31,1, C3/C16>1,81	Met/Phe<0,18																																																																													
Segundo nivel	MMA>3, MCA>0,7, 3OH-PA>30	tHcy>14, MMA>3																																																																													
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																											
AMM global	1.777.264	16 ^a	1: 111.079	0,90																																																																											
AMM aislada		12	1:148.105	0,62																																																																											
AMM comb		4	1:444.316	0,23																																																																											
PA		5	1: 355.453	0,28																																																																											
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																																																						
AMM aislada	1.777.223	11	1 (mut)	29	0,016	91,6	99,99	27,5	99,99																																																																						
AMM comb	-	4	0	39*	-	100	-	-	-																																																																						
PA	1.777.216	5	0	43	0,024	100	99,99	11,6	100																																																																						

Schnabel <i>et al.</i> , 2023	Características del estudio	Resultados																																																																								
<p>Lugar: Alemania (Heidelberg)</p> <p>Ámbito: programa piloto nacional (NGS2025)</p> <p>Periodo: ago 2016-sep 2022</p> <p>Objetivo: evaluar un algoritmo de cribado combinado para la identificación de AMM, PA, homocistinurias, alteraciones de la remetilación y deficiencia neonatal de vitamina B₁₂</p> <p>Financiación: beca de Dietmar Hopp Foundation, St. Leon-Rot Los financiadores no tuvieron ningún papel en ninguna de las fases del estudio.</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM (mut, cblA, cblB, cblC, cblD) y PA</p> <p>Panel de cribado: 28 ECM</p> <p>Cohorte (n.º RN): 548.707 Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: 62,3%</p> <p>Proceso de cribado: 2 etapas 1^{er} nivel: MS/MS (Micromass Ultima, Waters Xevo TQD) 2^o nivel: LC-MS/MS</p> <p>Edad toma de muestra: 36-72h</p> <p>Proceso de análisis: en la 1^a prueba se cuantifican los metabolitos primarios, si C3/C2 y/o C3 superan el umbral de corte se realiza prueba de segundo nivel en un duplicado (MMA, 3-OH-PA o MCA > umbral).</p> <ul style="list-style-type: none"> Si MMA <umbral y 3-OH-PA o MCA están elevados, se realiza rellamada (para confirmación de PA) Si muestra alteración de MMA se cuantifica el nivel de Hcy (terciario), y si no supera el umbral se realiza rellamada (para confirmación de AMM y deficiencias de vitamina B₁₂). <p>Para diagnóstico de AMM combinada: si muestra alteración de MMA (en segundo nivel) y de Hcy (tercer nivel) se realiza rellamada para confirmación de alteraciones combinadas de la remetilación (cblC/D) y deficiencia de vitamina B₁₂)</p> <p>Para AMM combinada: en 1^a prueba Met/Phe <0,26 y/o Met <11, se realiza 2^o nivel en un duplicado (Hcy >12). Si C3/C2 o C3 > umbral se cuantifica MMA y si supera el umbral rellamada para confirmación.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: análisis bioquímicos en plasma y orina (MMA, MCA) y genético.</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 años</p>	<p>Puntos de corte (basados en percentiles), comunes para AMM/PA: Primario (µM): C3>5,5 (entre Perc 99-99,5) Met <11 (para cblC/D) (Perc 5) Ratios: C3/C2>0,22 (perc99,5) Met/Phe <0,26 (para cblC/D) (Perc 5) Secundario (µmol/L) (Perc 99,9): 3-OH-PA>43,32, MCA>0,34, MMA>2,35 (AMM), MMA<2,35 (PA)</p> <p>Terciario (µM): Hcy<12 (AMM)</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: 19 RN para AMM y 43 para PA <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">548.707</td> <td>6^a</td> <td>1:91.451</td> <td>1,09</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>5</td> <td>1:109.741</td> <td>0,91</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>1</td> <td>1:548.707</td> <td>0,18</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>4</td> <td>1:137.177</td> <td>0,73</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: incluye 4 mut, 1 cblA, 1 cblC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>548.684</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>17</td> <td>0,003</td> <td>83</td> <td>99,9</td> <td>22,7</td> <td>99,9</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>548.687</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>15</td> <td>0,003</td> <td>80</td> <td>99,9</td> <td>21</td> <td>99,9</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>548.704</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>0,0004</td> <td>100</td> <td>99,9</td> <td>33,3</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>548.663</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>40</td> <td>0,007</td> <td>75</td> <td>99,9</td> <td>6,9</td> <td>99,9</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: rango de 3-16 días (AMM) y 0-8 días (PA)</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: 3 RN (AMM); 3 RN (PA) Sintomáticos: 3 RN (2 mut y 1 cblC); 1 RN (PA) <p>Muertes: 0</p> <p>Tratamiento: media global de inicio de tratamiento de 7,5 días, inmediatamente después de la primera prueba y antes de la confirmación de la sospecha.</p> <p>Pérdidas: ni</p> <p>Hallazgos incidentales: 6 deficiencias de vitamina B₁₂ (5 en el proceso diagnóstico de AMM)</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> AMM: de los 6 RN, 3 presentaban clínica antes del resultado de la primera prueba (hiperamonemia, acidosis metabólica, dificultad alimentación) e iniciaron tratamiento a los 2 y 8 días; la confirmación diagnóstica se realizó a los 3 - 9 días de vida. Los otros 3 RN fueron asintomáticos, iniciaron tratamiento entre los 3 y 15 días de vida y la confirmación diagnóstica se realizó entre los 4 y 16 días de vida. Además, se identificó otros RN con AMM fuera del programa de cribado por rechazo de sus padres a participar. El paciente desarrolló a los 10 meses de vida acidosis metabólica grave, hiperamonemia, hipoglucemia y convulsiones. PA: de los 4 RN, 2 iniciaron tratamiento nada más nacer debido a antecedentes familiares (confirmación a los 0 y 3 días de vida), ambos estaban asintomáticos. Los otros 2 RN iniciaron tratamiento a los 6 y 8 días de vida, uno de ellos presentaba clínica (hiperamonemia y acidosis metabólica) tras la primera prueba. Los otros 2 RN se confirman a los 7-8 días de vida; uno de ellos desarrolla síntomas antes del resultado del primer cribado (6-7 días). <p>Comentarios (datos globales del estudio): 44.845 fueron + en la primera prueba (8,2%) y se sometieron a prueba de 2^o nivel; en 458 (1%) se mantuvo el + y se derivó a confirmación; 166 VP y 292 FP 6 FN para deficiencia de vitamina B₁₂ (desarrollada meses después del cribado)</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	548.707	6 ^a	1:91.451	1,09	AMM aislada	5	1:109.741	0,91	AMM comb	1	1:548.707	0,18	PA	4	1:137.177	0,73	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	548.684	5	1	17	0,003	83	99,9	22,7	99,9	AMM aislada	548.687	4	1	15	0,003	80	99,9	21	99,9	AMM comb	548.704	1	0	2	0,0004	100	99,9	33,3	100	PA	548.663	3	1	40	0,007	75	99,9	6,9	99,9
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																						
AMM global	548.707	6 ^a	1:91.451	1,09																																																																						
AMM aislada		5	1:109.741	0,91																																																																						
AMM comb		1	1:548.707	0,18																																																																						
PA		4	1:137.177	0,73																																																																						
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																																																	
AMM global	548.684	5	1	17	0,003	83	99,9	22,7	99,9																																																																	
AMM aislada	548.687	4	1	15	0,003	80	99,9	21	99,9																																																																	
AMM comb	548.704	1	0	2	0,0004	100	99,9	33,3	100																																																																	
PA	548.663	3	1	40	0,007	75	99,9	6,9	99,9																																																																	

Tangeraa <i>et al.</i> , 2023 Tangeraa <i>et al.</i> , 2020	Características del estudio	Resultados																																																																		
<p>Lugar: Noruega (Oslo)</p> <p>Ámbito: programa nacional (Oslo University Hospital)</p> <p>Periodo: mar 2012-feb 2021</p> <p>Objetivo: describir los resultados del programa de los últimos 8 años, la experiencia con las pruebas de segundo nivel, análisis de ADN y resultados clínicos</p> <p>Financiación: National Norwegian newborn screening program</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflicto</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM y PA</p> <p>Panel de cribado: incluye 21 ECM (25 ECM en 2018)</p> <p>Cohorte (nº RN): 552.970 Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: ≈100%</p> <p>Proceso de cribado: 2 Etapas 1º nivel: MS/MS (UPLC-MS/MS <i>Acquity Xevo-TQS systems</i>, <i>Acquity Xevo TQS micro</i> o <i>Quattro Premier XE</i>) 2º nivel: LC-MS/MS (desde 2018 tHcy, MMA, MCA para AMM/PA) y NGS (desde 2016 para AMM/PA)</p> <p>Edad toma de muestra: 48-72 horas de vida</p> <p>Proceso de análisis: si resultado del test de primer nivel anormal, se reanaliza (2 duplicados de la misma tarjeta). Si continúa siendo anormal se realiza test de segundo nivel (misma muestra). Si persiste positivo, test de confirmación.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: análisis bioquímico (aminoácidos, acilcarnitinas y ácidos orgánicos en plasma y orina), respuesta B₁₂ y cuantificación incorporación de propionato en fibroblastos.</p> <p>Periodo de seguimiento: 8 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA: Primario (µmol/L): C3 >4,75 Ratios: C3/C2 >0,25 C4/C3 <0,05 (solo para PA)</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellamadas: na <table border="1" data-bbox="913 327 1892 531"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">552.970</td> <td>5</td> <td>1: 110.594</td> <td>0,90</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>4</td> <td>1:138.242</td> <td>0,72</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>1</td> <td>1:522.970</td> <td>0,18</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>3</td> <td>1: 184.323</td> <td>0,54</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="913 550 1892 754"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>552.904</td> <td>5</td> <td rowspan="4">0</td> <td rowspan="4">61</td> <td>0,011</td> <td>100</td> <td>99,98</td> <td>7,57</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>552.905</td> <td>4</td> <td>0,011</td> <td>100</td> <td>99,98</td> <td>6,15</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>552.908</td> <td>1</td> <td>0,011</td> <td>100</td> <td>99,98</td> <td>1,61</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>552.906</td> <td>3</td> <td>0,011</td> <td>100</td> <td>99,98</td> <td>4,68</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: AMM 6 días de vida; PA 4 días de vida (diagnóstico por cribado)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asintomáticos: 3 AMM (1 cblC) y 0 PA • Sintomáticos: 2 AMM y 3 PA <p>Muertes: ninguna para AMM/PA</p> <p>Tratamiento: trasplante renal a los 4 años de vida (para 1 AMM) por desarrollar ERCA y trasplante de hígado para 1 PA consecuencia de graves crisis hiperamonémicas recurrentes.</p> <p>Pérdidas: ninguna para AMM/PA</p> <p>Hallazgos incidentales: 25 deficiencias de vitamina B₁₂ en RN (41% de los FP) 14 deficiencias maternas de vitamina B₁₂ (provocaron FP en RN)</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AMM: 4 VP (2 mut, 1 cblB, 1 cblC). 2 casos debutan a los 2 días de vida (letargia, acidosis metabólica, encefalopatía, hipoglucemia, hiperamonemia). El diagnóstico final se obtiene a los 2 (diagnóstico clínico) y 6 días de vida (por cribado), respectivamente. En 2 RN se realiza análisis en fibroblastos para confirmar el diagnóstico o caracterizar la gravedad del fenotipo. • PA: los 3 casos debutan a los 3 días de vida, antes del resultado del cribado (encefalopatía, vómitos, acidosis metabólica, hiperamonemia, convulsiones). El diagnóstico se obtiene a los 4 días de vida (en 2 RN por diagnóstico clínico y 1 RN por cribado). En 1 RN se realiza análisis en fibroblastos para confirmar el diagnóstico o caracterizar la gravedad del fenotipo. Los 3 RN presentaron retraso global del desarrollo <p>Comentarios (datos globales del programa): se identifican 182 muestras sospechosas, la edad media de recogida de la muestra fue de 53 horas (rango: 40-87 horas) y el hallazgo y reporte del resultado a los 6 días de vida (edad media, rango: 2-27 días). Se confirman 75 ECM, 107 FP y 5 FN (ninguno para AMM o PA). El tiempo medio de la confirmación diagnóstica fue de 7 días (mediana, 3-31 días). EL 21% (16/75) de los casos fueron sintomáticos en el momento del resultado del cribado. 604 muestras sometidas a test ADN rápido NGS (test rápido ADN) en la muestra original, la mayoría por resultado ambiguo del cribado bioquímico (resultado disponible en 1-3 días laborales). El 98,7% (74/75) de los VP fueron verificados molecularmente y el 76% (57/75) se confirmaron primero con análisis ADN.</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	552.970	5	1: 110.594	0,90	AMM aislada	4	1:138.242	0,72	AMM comb	1	1:522.970	0,18	PA	3	1: 184.323	0,54	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	552.904	5	0	61	0,011	100	99,98	7,57	100	AMM aislada	552.905	4	0,011	100	99,98	6,15	100	AMM comb	552.908	1	0,011	100	99,98	1,61	100	PA	552.906	3	0,011	100	99,98	4,68	100
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																
AMM global	552.970	5	1: 110.594	0,90																																																																
AMM aislada		4	1:138.242	0,72																																																																
AMM comb		1	1:522.970	0,18																																																																
PA		3	1: 184.323	0,54																																																																
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																																											
AMM global	552.904	5	0	61	0,011	100	99,98	7,57	100																																																											
AMM aislada	552.905	4			0,011	100	99,98	6,15	100																																																											
AMM comb	552.908	1			0,011	100	99,98	1,61	100																																																											
PA	552.906	3			0,011	100	99,98	4,68	100																																																											

Held et al., 2022 Malvagía et al., 2020 Schwoerer et al., 2018	Características del estudio	Resultados																																																															
<p>Lugar: Estados Unidos (Wisconsin)</p> <p>Ámbito: programa estatal (Wisconsin)</p> <p>Periodo: ene 2013-dic 2019</p> <p>Objetivo: describir los resultados del cribado y evaluar su eficacia diagnóstica y en la clasificación de falsos positivos</p> <p>Financiación: sin financiación externa</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflicto</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM (mut, cbIA, cbIB y cbIC, cbID) y PA</p> <p>Panel de cribado: AMM, PA</p> <p>Cohorte (n.º RN): 458.139 Bajo peso/prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: 2 Etapas 1º nivel: MS/MS (API 4000 o API 4500) para cuantificación de acilcarnitinas (C3, C3/C2) 2º nivel: MS/MS (API 4500) para cuantificación de AMM y MCA</p> <p>Edad toma de muestra: 24 – 72 horas de vida</p> <p>Proceso de análisis: si la prueba muestra alteración de C3 y/o C3/C2 se reanaliza la muestra para cuantificar el nivel de AMM y MCA. Si en la segunda prueba muestra elevación de AMM y/MCA se deriva a confirmación diagnóstica.</p> <p>Clasificación de las muestras:</p> <ul style="list-style-type: none"> negativa: C3 <5,0 y C3/C2 <0,25 positiva (derivación inmediata a confirmación): C3 >6,92 y C3/C2 >0,2 dudosa: C3: >5,0 y <6,92 y C3/C2 ≥0,25 - <0,2 <p>Análisis confirmatorios: análisis bioquímico (ácidos orgánicos en orina, acetilcarnitina en sangre; vitamina B₁₂, MMA y tHcy en plasma) y molecular</p> <p>Periodo de seguimiento: 7 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA: Primario (µM): C3: >5,0, si >6,92 se deriva de inmediato a confirmación Ratio (µM): C3/C2: >0,2 µM Segundo nivel (µM): MMA >3 y MCA >1</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: 167 (1685 positivos en la primera prueba, 167 positivos en la segunda prueba y enviados a confirmación diagnóstica) <table border="1" data-bbox="913 411 1890 619"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">458.139</td> <td>9</td> <td>1: 50.904</td> <td>1,96</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>5</td> <td>1: 91.628</td> <td>1,09</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>4</td> <td>1:114.535</td> <td>0,87</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>5</td> <td>1: 91.628</td> <td>1,09</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="913 635 1890 842"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>457.977</td> <td>9</td> <td rowspan="4">0</td> <td rowspan="4">153</td> <td rowspan="4">0,033</td> <td>100</td> <td>99,96</td> <td>5,5</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>457.981</td> <td>5</td> <td>100</td> <td>99,96</td> <td>3,2</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>457.982</td> <td>4</td> <td>100</td> <td>99,96</td> <td>2,5</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>457.981</td> <td>5</td> <td>100</td> <td>99,96</td> <td>3,2</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>FN: la introducción del test de segundo nivel en 2018 permitió reducir el umbral de corte para C3; 2 de los 14 casos confirmados (2 PA) presentaron un nivel de C3 que se hubiese considerado normal si la introducción de la prueba de segundo nivel no permitiera reducir el umbral de C3. Antes de la implementación del test de segundo nivel se identificaron 2 FN para PA (Scott 2018).</p> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: ni Sintomáticos: ni <p>Muertes: ni</p> <p>Tratamiento: suplementación con vitamina B₁₂</p> <p>Pérdidas: 0 RN (del total de enviados a confirmación)</p> <p>Hallazgos incidentales: 32 deficiencias maternas de vitamina B₁₂</p> <p>Descripción de los casos: 8 de los 14 casos eran población Amish</p> <ul style="list-style-type: none"> AMM: 5 AMM mut (todos con presentación media) y 4 AMM cbIC PA: 4 PA <p>Comentarios (datos globales del programa): con la implementación de la prueba de segundo nivel, el VPP del cribado combinado para AMM y PA aumentó un 10%, pasando del 0,83% (14/1685) al 8,4% (14/167).</p> <p>153 FP, incluye 32 deficiencias maternas de vitamina B₁₂, 22 deficiencias infantiles de vitamina B₁₂ consecuencia de una deficiencia materna de B₁₂.</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	458.139	9	1: 50.904	1,96	AMM aislada	5	1: 91.628	1,09	AMM comb	4	1:114.535	0,87	PA	5	1: 91.628	1,09	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	457.977	9	0	153	0,033	100	99,96	5,5	100	AMM aislada	457.981	5	100	99,96	3,2	100	AMM comb	457.982	4	100	99,96	2,5	100	PA	457.981	5	100	99,96	3,2	100
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																													
AMM global	458.139	9	1: 50.904	1,96																																																													
AMM aislada		5	1: 91.628	1,09																																																													
AMM comb		4	1:114.535	0,87																																																													
PA		5	1: 91.628	1,09																																																													
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																																								
AMM global	457.977	9	0	153	0,033	100	99,96	5,5	100																																																								
AMM aislada	457.981	5				100	99,96	3,2	100																																																								
AMM comb	457.982	4				100	99,96	2,5	100																																																								
PA	457.981	5				100	99,96	3,2	100																																																								

NBS Portugal <i>et al.</i> , 2022-2017	Características del estudio	Resultados																																																																									
<p>Lugar: Portugal</p> <p>Ámbito: programa nacional (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge)</p> <p>Periodo: 2017-2022</p> <p>Objetivo: informe anual de los resultados del programa</p> <p>Financiación: programa del Maternal and Child Health Research Project de la Provincia de Jiangsu y Programa del Maternal and Child Health Research Project de Lianyungang</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM (mut, cblC) y PA</p> <p>Panel de cribado: 24 ECM</p> <p>Cohorte (n.º RN): 508.480 Bajo peso / prematuridad: ni</p> <table border="1" data-bbox="510 451 1003 762"> <thead> <tr> <th>Año</th> <th>Población RN</th> <th>Cobertura (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2017</td> <td>86.180</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>86.827</td> <td>99,8</td> </tr> <tr> <td>2019</td> <td>86.364</td> <td>100,9</td> </tr> <tr> <td>2020</td> <td>85.456</td> <td>101,1</td> </tr> <tr> <td>2021</td> <td>79.217</td> <td>99,5</td> </tr> <tr> <td>2022</td> <td>83.436</td> <td>99,7</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tasa de cobertura: 99.8%</p> <p>Proceso de cribado: 2 Etapas (a partir de 2017) 1^{er} nivel: MS/MS 2^o nivel: HPLC-MS/MS</p> <p>Edad toma de muestra: 3-6 día de vida (idealmente 3^o días; 25% en 3^{er} día de vida)</p> <p>Situaciones especiales: prematuridad (<37 sem) /bajo peso (<1500 gr) (se repite toma muestra)</p> <p>Proceso de análisis: Si la prueba es + se realiza reanaliza un duplicado con el test de segundo nivel. Si vuelve a ser + se realiza rellamada y se deriva a evaluación y confirmación diagnóstica.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: bioquímica/enzimática, molecular</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 años</p>	Año	Población RN	Cobertura (%)	2017	86.180	100	2018	86.827	99,8	2019	86.364	100,9	2020	85.456	101,1	2021	79.217	99,5	2022	83.436	99,7	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA: Primario (µM): C3 >6,23 Ratio: C3/C2>0,3 Secundario (µM): AMM, 3OH-PA, propionilglicina, tHcy</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: 518 (0,10% dato global de todo el panel) <table border="1" data-bbox="1037 411 2011 635"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">508.480</td> <td>7^a</td> <td>1:72.640</td> <td>1,38</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>4</td> <td>1:127.120</td> <td>0,78</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>3</td> <td>1:169.494</td> <td>0,59</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>1^b</td> <td>1:508.480</td> <td>0,19</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: incluye 3 mut, 1 cblB y 3 cblC. b: 1 PA diagnosticado en 2019</p> <table border="1" data-bbox="1037 675 2011 802"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: próximo a los 10 días de vida (rango: 9,9-10,9)</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: 3 AMM cblC Sintomáticos: 3 AMM (2 mut, 1 cblB) <p>Muertes: ninguna relacionada con AMM/PA</p> <p>Tratamiento: los casos AMM asintomáticos inician tratamiento tras la confirmación diagnóstica (9 días de vida), el resto entre 5-16 días de vida. El caso con PA inicia tratamiento al 6 día de vida.</p> <p>Pérdidas: ni</p> <p>Hallazgos incidentales: 22 deficiencias maternas de vitamina B₁₂ secundarias a veganismo</p> <p>Descripción de los casos: 1 cblC, asintomático que inicia tratamiento a los 5 días de vida</p> <p>Comentarios (datos globales del programa): se diagnostican 218 ECM. La implementación del test de segundo nivel a partir de 2017 redujo a la mitad la tasa de rellamadas, pasando de una media del 0,23% entre 2014-2016 al 0,10% entre 2017-2022.</p> <p>Satisfacción global (encuesta sobre la web donde consultar el resultado disponible desde 2014): a lo largo de los años fue en aumento; cerca del 78% de los padres están muy satisfechos</p> <p>Comentarios de mejora: solicitud de resultados más detallados, contemplar el grupo sanguíneo, dificultad entender el resultado, falta de entrega folleto/información a los usuarios en los puntos de recogida, sugerencia para realizar la extracción de sangre en Hospital/Hospital de Maternidad o agendar la toma de muestra en el centro de salud antes del alta, dificultades en el acceso al sitio web para acceder a los resultados, sugerencia para enviar los resultados por correo electrónico o notificación de que están disponibles vía SMS, sugerencia de que los resultados estén siempre disponibles en la web y no temporalmente, solicitud de pruebas de detección no incluidas en el programa.</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	508.480	7 ^a	1:72.640	1,38	AMM aislada	4	1:127.120	0,78	AMM comb	3	1:169.494	0,59	PA	1 ^b	1:508.480	0,19	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	7	0	ni	-	100	-	-	-	PA	-	1	0	ni	-	100	-	-	-
Año	Población RN	Cobertura (%)																																																																									
2017	86.180	100																																																																									
2018	86.827	99,8																																																																									
2019	86.364	100,9																																																																									
2020	85.456	101,1																																																																									
2021	79.217	99,5																																																																									
2022	83.436	99,7																																																																									
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																							
AMM global	508.480	7 ^a	1:72.640	1,38																																																																							
AMM aislada		4	1:127.120	0,78																																																																							
AMM comb		3	1:169.494	0,59																																																																							
PA		1 ^b	1:508.480	0,19																																																																							
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																																																		
AMM global	-	7	0	ni	-	100	-	-	-																																																																		
PA	-	1	0	ni	-	100	-	-	-																																																																		

Ruoppolo <i>et al.</i> , 2022 SIMMESN 2019-2020-2021-2022	Características del estudio	Resultados																																																																					
<p>Lugar: Italia</p> <p>Ámbito: programa nacional (15 centros)</p> <p>Periodo: ene 2019-dic 2022</p> <p>Objetivo: describir los resultados del programa nacional de cribado en Italia</p> <p>Financiación: pública</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM (mut, cblA/B, cblC/D) y PA</p> <p>Panel de cribado: 34 ECM (9 ECM secundarias para diagnóstico diferencial)</p> <p>Cohorte (n.º RN): 1.607.855 Bajo peso / prematuridad: ni</p> <table border="1" data-bbox="510 667 1003 890"> <thead> <tr> <th>Año</th> <th>Población RN</th> <th>Cobertura (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2019</td> <td>412.806</td> <td>98,3</td> </tr> <tr> <td>2020</td> <td>393.964</td> <td>97,5</td> </tr> <tr> <td>2021</td> <td>404.495</td> <td>101,3</td> </tr> <tr> <td>2022</td> <td>396.590</td> <td>101,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tasa de cobertura: ≈100%</p> <p>Proceso de cribado: 2 Etapas</p> <p>1^{er} nivel: MS/MS (XEVO TQD, QSight MD, API 3200, API 4000 y API 4500 LC-MS/MS)</p> <p>2^o nivel: LC-MS/MS (para medir: 3OH-PA, MCA, propionilglicina, AMM y HCY)</p> <p>Edad toma de muestra: 48 – 72 horas de vida</p> <p>Situaciones especiales: bajo peso al nacer (<1800 o <2500gr) obtención nueva muestra al mes de vida (14-30 días); RN prematuros (<34-36 semanas) nueva muestra en el 1^{er} mes vida (a los 14 y 30 días); nutrición parenteral obtención segunda muestra a los 2-3 días de finalizar tratamiento y 14 días de vida; en caso de transfusión en las primeras 24 horas de vida obtención muestra 48 horas antes del tratamiento y una segunda a los 7 o 30 días de terminar tratamiento.</p>	Año	Población RN	Cobertura (%)	2019	412.806	98,3	2020	393.964	97,5	2021	404.495	101,3	2022	396.590	101,0	<p>Puntos de corte: Cada laboratorio establece sus puntos de corte a partir de población sana (RN a término de 48-72 horas)</p> <table border="1" data-bbox="1037 499 2065 866"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">AMM aislada</th> <th>AMM comb</th> <th rowspan="2">PA</th> </tr> <tr> <th>AMM mut</th> <th>cblA/B</th> <th>cblC/D</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primario^a (µmol/L)</td> <td>C3 >4,7</td> <td>C3 >4,7</td> <td>C3 >4,7</td> <td>C3 >4,7</td> </tr> <tr> <td>Secundario</td> <td>C0 <7</td> <td>C16: 1OH>0,19</td> <td>C16: 1OH>0,19 Met <7-11</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ratios</td> <td>C3/C2 >0,2 C3/C16 >1,81 C3/C0 C4/C3 >31,1</td> <td>C3/C2 >0,2 C3/C16 >1,81 C3/C0 C4/C3 >31,1</td> <td>C3/C2 >0,2 Met/ Phe <0,18</td> <td>C3/C2 >0,2 C3/C4 >31,1 C3/C16 >1,81 C3/C0</td> </tr> <tr> <td>Segundo nivel</td> <td>MMA >3 MCA >0,7 3OH-PA >30</td> <td>tHcy >14 MMA >3</td> <td></td> <td>3OH-PA MMA</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: la aplicación del <i>second tier</i> permitió ↓ nivel C3 de 5,9 a 4,7</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: 1,57% (dato para 2019-2202; media de todos los centros, amplia variabilidad por falta de homogeneización en aplicación <i>second tier</i>) <table border="1" data-bbox="1037 994 2011 1217"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">1.607.921</td> <td>75^a</td> <td>1:21.439</td> <td>4,66</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>29</td> <td>1:55.445</td> <td>1,80</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>46</td> <td>1:34.955</td> <td>2,86</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>6</td> <td>1:267.987</td> <td>0,37</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: incluye 25 AMM mut, 4 cblA/B, 46 cbl C/D</p>						AMM aislada		AMM comb	PA	AMM mut	cblA/B	cblC/D	Primario ^a (µmol/L)	C3 >4,7	C3 >4,7	C3 >4,7	C3 >4,7	Secundario	C0 <7	C16: 1OH>0,19	C16: 1OH>0,19 Met <7-11		Ratios	C3/C2 >0,2 C3/C16 >1,81 C3/C0 C4/C3 >31,1	C3/C2 >0,2 C3/C16 >1,81 C3/C0 C4/C3 >31,1	C3/C2 >0,2 Met/ Phe <0,18	C3/C2 >0,2 C3/C4 >31,1 C3/C16 >1,81 C3/C0	Segundo nivel	MMA >3 MCA >0,7 3OH-PA >30	tHcy >14 MMA >3		3OH-PA MMA	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	1.607.921	75 ^a	1:21.439	4,66	AMM aislada	29	1:55.445	1,80	AMM comb	46	1:34.955	2,86	PA	6	1:267.987	0,37
Año	Población RN	Cobertura (%)																																																																					
2019	412.806	98,3																																																																					
2020	393.964	97,5																																																																					
2021	404.495	101,3																																																																					
2022	396.590	101,0																																																																					
	AMM aislada		AMM comb	PA																																																																			
	AMM mut	cblA/B	cblC/D																																																																				
Primario ^a (µmol/L)	C3 >4,7	C3 >4,7	C3 >4,7	C3 >4,7																																																																			
Secundario	C0 <7	C16: 1OH>0,19	C16: 1OH>0,19 Met <7-11																																																																				
Ratios	C3/C2 >0,2 C3/C16 >1,81 C3/C0 C4/C3 >31,1	C3/C2 >0,2 C3/C16 >1,81 C3/C0 C4/C3 >31,1	C3/C2 >0,2 Met/ Phe <0,18	C3/C2 >0,2 C3/C4 >31,1 C3/C16 >1,81 C3/C0																																																																			
Segundo nivel	MMA >3 MCA >0,7 3OH-PA >30	tHcy >14 MMA >3		3OH-PA MMA																																																																			
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																			
AMM global	1.607.921	75 ^a	1:21.439	4,66																																																																			
AMM aislada		29	1:55.445	1,80																																																																			
AMM comb		46	1:34.955	2,86																																																																			
PA		6	1:267.987	0,37																																																																			

Proceso de análisis: Si primera prueba resultado alterado/crítico(†C3) se reanaliza un duplicado (test de segundo nivel). Si persiste alteración, se solicita una nueva muestra (rellamada, dentro de los 7 primeros días de vida del RN). Si mantiene resultado alterado, se deriva a confirmación (bajo riesgo).

Si la prueba de segundo nivel resultado crítico se deriva de inmediato a confirmación diagnóstica (alto riesgo).

Clasificación de las muestras: ni

Análisis confirmatorios: Análisis bioquímicos en plasma (aminoácidos, acilcarnitinas y homocisteína) y orina (ácidos orgánicos), nivel de vitamina B₁₂ para descartar deficiencia materna en caso de sospecha de AMM. Análisis molecular.

Periodo de seguimiento: 2 años

ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN
AMM global	-	75	0	ni	-	100	-	-	-
AMM aislada	-	29	0	ni	-	100	-	-	-
AMM comb	-	46	0	ni	-	100	-	-	-
PA	-	6	0	ni	-	100	-	-	-

Edad al diagnóstico: ni

- **Asintomáticos:** ni
- **Sintomáticos:** ni

Muertes: ni

Tratamiento: ni

Pérdidas: ni

Hallazgos incidentales: 630 casos relacionados con deficiencias maternas de vitamina B₁₂ (la mayoría debidas a restricciones dietéticas y en menor medida, debidas a gastritis atrófica u otras condiciones patológicas).

Descripción de los casos: ni

Comentarios (datos globales del programa): La prueba de segundo nivel para la determinación del AMM y Hcy redujo de forma considerable el número de casos de AMM tipo cblC sin aumentar rellamadas innecesarias.

Las deficiencias maternas de vitamina B₁₂ son potencialmente dañinas para el RN. Sugieren combinar suplementación de folato y vitamina B₁₂ en las mujeres embarazadas para reducir el riesgo de secuelas neurológicas e intelectuales a largo plazo en los niños nacidos de madres con déficits de esta vitamina.

Pajares <i>et al.</i> , 2021	Características del estudio	Resultados																																																																																				
<p>Lugar: España (Cataluña)</p> <p>Ámbito: regional</p> <p>Periodo: 2013-2018</p> <p>Objetivo: analizar la utilidad de una prueba de segundo nivel (cuantificación de MMA, MCA, tHcy) y explorar las implicaciones de la detección de enfermedades (genéticas o adquiridas) relacionadas con defectos de la cobalamina (vitamina B₁₂)</p> <p>Financiación: Instituto de Salud Carlos III y cofinanciado por la UE, por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) y por la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca y la CERCA Programme / Generalitat de Catalunya</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM (mut, cblA/B/C/D/F/J/X) y PA</p> <p>Panel de cribado: 20 ECM</p> <p>Cohorte (n.º RN): 403.252 Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa (2013-2014) 2 etapas (2015-2018) 1º nivel: MS/MS (NeoBase Non-derivatized kit, Xevo TQD) 2º nivel: ultracromatografía líquida UPLC-MS/MS (UPLC-Xevo TQS)</p> <p>Edad toma de muestra: 2-7 días de vida (mediana 2.08 días)</p> <p>Proceso de análisis: 1 etapa: si el marcador primario alterado, se solicita segunda muestra de sangre y orina, para reanalizar marcadores primarios (sangre) y ácidos orgánicos (en orina). 2 etapas: si alteración del marcador primario (↑C3, ↑C17, Met ↓ o ↑ y alteración de ratios relacionadas) sea aplica prueba 2º nivel sobre la misma muestra (AMM, MCA, tHcy). En función del resultado se clasifica la muestra en normal-dudosa-alterada.</p> <p>Clasificación de las muestras: en función de la concentración de la prueba de segundo nivel en la primera muestra de sangre: <ul style="list-style-type: none"> Normal: todos los biomarcadores por debajo del umbral Dudosa: 1 o más biomarcadores con valores intermedios. Se solicita una segunda muestra de sangre (rellamada) y se analizan de nuevo los marcadores primarios y de segundo nivel Alterada: cualquier biomarcador supera ampliamente el umbral. El RN se deriva a unidad de evaluación </p> <p>Análisis confirmatorios: análisis en orina (MMA, MCA en orina con GC-MS/MS), plasma (tHcys, MMA, acilcarnitinas y aminoácidos) y en suero (vitamina B₁₂). Las mismas pruebas se realizan las madres junto con determinación de folato y nivel de B₁₂</p> <p>Periodo de seguimiento: 4 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes para AMM/PA: Primario (µmol/L): C3≥3,5, Met<7 o ≥35, C17≥0,1 Ratios: C3/C2≥0,2, C3/Met≥0,43 Segundo nivel (µmol/L): tHcy>15, MMA>5; MCA >2</p> <p>Resultados globales para todo el período (2013-2018):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">403.252</td> <td>11^a</td> <td>1:36.659</td> <td>2,72</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>7</td> <td>1:57.607</td> <td>1,73</td> </tr> <tr> <td>AMM + Hcy</td> <td>4</td> <td>1:100.813</td> <td>0,99</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>4</td> <td>1:100.813</td> <td>0,99</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: incluye 5 mut, 1 cblA, 1 cblB, 3cblC</p> <p>CRIBADO 1 ETAPA (2013-2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: 1710 (1,18%) (derivan 34 a confirmación) <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">144.615</td> <td>3^b</td> <td>1:48.205</td> <td>2,07</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>1</td> <td>1:144.615</td> <td>0,69</td> </tr> <tr> <td>AMM + Hcy</td> <td>2</td> <td>1:72.307</td> <td>1,38</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>b: incluye 1 mut, 2 cblC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>144.580</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>32</td> <td>0,023</td> <td>66,6</td> <td>99,97</td> <td>5,88</td> <td>99,99</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>144.580</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>33</td> <td>0,023</td> <td>100</td> <td>99,99</td> <td>3,03</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>AMM + Hcy</td> <td>144.580</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>33</td> <td>0,023</td> <td>50</td> <td>99,99</td> <td>3,03</td> <td>99,99</td> </tr> </tbody> </table>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	403.252	11 ^a	1:36.659	2,72	AMM aislada	7	1:57.607	1,73	AMM + Hcy	4	1:100.813	0,99	PA	4	1:100.813	0,99	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	144.615	3 ^b	1:48.205	2,07	AMM aislada	1	1:144.615	0,69	AMM + Hcy	2	1:72.307	1,38	PA	0	-	-	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	144.580	2	1	32	0,023	66,6	99,97	5,88	99,99	AMM aislada	144.580	1	0	33	0,023	100	99,99	3,03	100	AMM + Hcy	144.580	1	1	33	0,023	50	99,99	3,03	99,99
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																																		
AMM global	403.252	11 ^a	1:36.659	2,72																																																																																		
AMM aislada		7	1:57.607	1,73																																																																																		
AMM + Hcy		4	1:100.813	0,99																																																																																		
PA		4	1:100.813	0,99																																																																																		
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																																		
AMM global	144.615	3 ^b	1:48.205	2,07																																																																																		
AMM aislada		1	1:144.615	0,69																																																																																		
AMM + Hcy		2	1:72.307	1,38																																																																																		
PA		0	-	-																																																																																		
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																																																													
AMM global	144.580	2	1	32	0,023	66,6	99,97	5,88	99,99																																																																													
AMM aislada	144.580	1	0	33	0,023	100	99,99	3,03	100																																																																													
AMM + Hcy	144.580	1	1	33	0,023	50	99,99	3,03	99,99																																																																													

CRIBADO 2 ETAPAS (2015-2018):

- Rellamadas: 629/720 RN (0,24%) muestras dudosas (168 a confirmación)

ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN
AMM global	258.637	8 ^a	1:32.330	3,09
AMM aislada		6	1:43.106	2,32
AMM + Hcy		2	1:129.318	0,77
PA		4	1:64.659	1,55

a: incluye 4 mut, 1 cblA, 1 cblB, 2cblC

ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN
AMM global	258.469	8	0	160	0,062	100	99,93	4,76	100
AMM aislada	258.469	6	0	162	0,062	100	99,93	3,58	100
AMM + Hcy	258.469	2	0	166	0,063	100	99,93	1,20	100
PA	258.469	4	0	164	0,063	100	99,93	2,38	100

Edad al diagnóstico: ni

- **Asintomáticos:** 5 RN (AMM: 3 AMM aislada, 2 AMM + Hcy); 1 RN (PA) + 1 AMM mut (entre 2013-2014)
- **Sintomáticos:** 3 RN (AMM: 3 AMM aislada); 3 RN (PA) + 2 AMM (mut y cblC, entre 2013-2014)

Muertes: 0 RN (AMM), 2 RN (PA)

Tratamiento: ni

Pérdidas: 6 RN

Hallazgos incidentales: 4 RN con deficiencia Hcys + 3 RN con AMM (ACSF3, SUCLA2, TCR)
144 deficiencias de vitamina B₁₂ adquirida

Descripción de los casos:

- **AMM:** RN asintomáticos al diagnóstico: 4 AMM aislada y 3 AMM combinada. Todos ellos permanecieron asintomáticos en la última visita (2 - 6 años de vida).
- **PA:** de los 4 RN identificados, 3 presentaron síntomas antes del diagnóstico, fallecen dos de ellos (a los 12 días y 2.5 meses de vida). El cuarto RN (asintomático) tras trasplante de hígado (5 años)

Comentarios (datos globales del programa):

1 etapa (2013 – 2014): analizan 144.615 RN; 1710 resultan + (1,18%) sobre las que hacen rellamada y envían a confirmación 34. Identifican 2 AMM (1 mut y 1 cblC), 14 deficiencias de Vit B₁₂, 1 FN de AMM cblC, 1 FP y 17 pérdidas.

2 etapas (2015 – 2018): se reduce el umbral de corte de C3 (de 4,5 a 3,5 µmol/L) para evitar FN; analizan 258.637 RN, 9.889 son + (3,8%) de las cuales 720 muestran alteración 2º nivel:

- 91 RN van directamente a confirmación: 16 VP, 7 FP, 0 FN, 64 vitamina B₁₂ adquirida, 4 pérdidas
- 629 dudosos; se rellaman; 77 se derivan a confirmación: 3 VP, 6 FP, 0 FN, 66 vitamina B₁₂ adquirida, 2 pérdidas

Total: 19 ECM, 13 FP y 0 FN, 130 vitamina B₁₂ adquirida.

Sorensen <i>et al.</i> , 2020	Características del estudio	Resultados																																																																								
<p>Lugar: Suecia (Estocolmo)</p> <p>Ámbito: programa nacional</p> <p>Periodo: nov 2010-jul 2019</p> <p>Objetivo: informar del resultado del PCN y la mejora de los resultados utilizando el proyecto R4S/CLIR (<i>Region 4 Stork/Collaborative Laboratory Integrated Reports</i>) y pruebas de segundo nivel</p> <p>Financiación: no necesaria</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM y PA</p> <p>Panel de cribado: 25 ECM</p> <p>Cohorte (n° RN): 1.000.334 Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: >99.5%</p> <p>Proceso de cribado: 2 Etapas (a partir de enero de 2017) 1^{er} nivel: MS/MS [Quattro Micro y Quattro Premie (entre 2010-2015), Xevo® TQD (2015-2016)] 2^o nivel: LC-MS/MS (Xevo TQ-S, Xevo TQ-MS o Xevo TQ-XS, cuantificación de metionina, tHcy, MMA y MCA).</p> <p>Edad toma de muestra: 48h tras nacimiento (mediana edad: 57h)</p> <p>Proceso de análisis: todas las muestras con un resultado alterado se reanalizan en un duplicado. Si continúa siendo positivo, se realiza prueba de segundo nivel. Si persiste el positivo se solicita una nueva muestra (rellamada) para confirmación diagnóstica.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: análisis bioquímico y genético</p> <p>Periodo de seguimiento: 9 años</p>	<p>Puntos de corte: ni (basados en los datos R4S/CLIR)</p> <p>Resultados globales para todo el período (2013-2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellamadas: 165 RN para AMM/PA <table border="1" data-bbox="1093 443 2067 667"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">1.000.334</td> <td>8^a</td> <td>1:125.042</td> <td>0,80</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>5</td> <td>1:200.067</td> <td>0,50</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>3</td> <td>1:333.445</td> <td>0,30</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>7</td> <td>1:142.905</td> <td>0,70</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: incluye 4 mut, 1 cblA y 3 cblC</p> <table border="1" data-bbox="1093 703 2067 927"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>1.000.176</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>150</td> <td>0,015</td> <td>100</td> <td>99,98</td> <td>5,06</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>1.000.179</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>150</td> <td>0,015</td> <td>100</td> <td>99,98</td> <td>3,22</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>AMM + Hcy</td> <td>1.000.181</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>150</td> <td>0,015</td> <td>100</td> <td>99,98</td> <td>1,96</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>1.000.177</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>150</td> <td>0,015</td> <td>85,7</td> <td>99,98</td> <td>3,85</td> <td>99,99</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asintomáticos: ni • Sintomáticos: ni <p>Muertes: ni</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas: 0</p> <p>Hallazgos incidentales: 48 casos de deficiencia de vitamina B₁₂</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PA: 1 FN en 2014, antes de la implementación de la prueba de segundo nivel. <p>Comentarios (datos globales del programa): la muestra de sangre se tomó de una vena en el dorso de la mano. 4 FN, todos anteriores a 2016. La implementación de la prueba de segundo nivel (para AMM/PA) aumentó el VPP (de un 6% a un 27%); redujo los FP cerca de un 75% y las rellamadas en torno a un 68%</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	1.000.334	8 ^a	1:125.042	0,80	AMM aislada	5	1:200.067	0,50	AMM comb	3	1:333.445	0,30	PA	7	1:142.905	0,70	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	1.000.176	8	0	150	0,015	100	99,98	5,06	100	AMM aislada	1.000.179	5	0	150	0,015	100	99,98	3,22	100	AMM + Hcy	1.000.181	3	0	150	0,015	100	99,98	1,96	100	PA	1.000.177	6	1	150	0,015	85,7	99,98	3,85	99,99
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																						
AMM global	1.000.334	8 ^a	1:125.042	0,80																																																																						
AMM aislada		5	1:200.067	0,50																																																																						
AMM comb		3	1:333.445	0,30																																																																						
PA		7	1:142.905	0,70																																																																						
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																																																	
AMM global	1.000.176	8	0	150	0,015	100	99,98	5,06	100																																																																	
AMM aislada	1.000.179	5	0	150	0,015	100	99,98	3,22	100																																																																	
AMM + Hcy	1.000.181	3	0	150	0,015	100	99,98	1,96	100																																																																	
PA	1.000.177	6	1	150	0,015	85,7	99,98	3,85	99,99																																																																	

Weiss et al., 2020	Características del estudio	Resultados																																																
<p>Lugar: Alemania (Bavaria, Munich y Erlangen)</p> <p>Ámbito: programa piloto</p> <p>Periodo: jun 2011-dic 2018</p> <p>Objetivo: describir los resultados del programa piloto y el seguimiento clínico de los casos detectados</p> <p>Financiación: nada que declarar</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflicto</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM (mut, cblA, cblB, cblC)</p> <p>Panel de cribado: ni</p> <p>Cohorte (n° RN): 1.195.850</p> <p>Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: 2 Etapas</p> <p>1^{er} nivel: MS/MS</p> <p>2^o nivel: LC-MS/MS</p> <p>Edad toma de muestra: 36-72 horas de vida</p> <p>Proceso de análisis: Si resultado alterado de la primera prueba (C3 y ratios) se reanaliza duplicado aplicando prueba de segundo nivel (AMM y 3OH-PA). Si alguno de los parámetros de 2^o nivel resulta alterado se deriva a confirmación diagnóstica.</p> <p>Clasificación de las muestras:</p> <p>1^o prueba alterada si: C3 >μ±4SD y cualquiera de los ratios >μ±4SD o C3≥5,9 μmol/L y 2 de los ratios >μ±4SD o C3>10 μmol/L</p> <p>Análisis confirmatorios: cuantificación de vitamina B₁₂ y ácido metilmalónico (MMA) en plasma y orina (CG-MS/MS), tHcy, acilcarnitinas (C0, C3, Met)</p> <p>Periodo de seguimiento: 7,5 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA:</p> <p>Primario (μmol/L): C3 >10 [o C3>μ±4SD y ratio>μ±4SD]</p> <p>Ratios: C3/C2; C3/C4; C3/C16 >μ±4SD</p> <p>Segundo nivel (μmol/L): MMA ≥5,0</p> <p>3OH-PA≥30</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellamadas: NA (37 derivados a confirmación) <table border="1" data-bbox="1048 363 2027 539"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="3">1.195.850</td> <td>6^a</td> <td>1:199.308</td> <td>0,50</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>4</td> <td>1:298.962</td> <td>0,33</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>2</td> <td>1:597.925</td> <td>0,17</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: incluye 2 AMM mut (33%), 2 AMM cblA/B (33%) y 2 cblC (33%)</p> <table border="1" data-bbox="1048 576 2027 751"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="3">1.195.813</td> <td>6</td> <td rowspan="3">0</td> <td>31</td> <td>0,0025</td> <td rowspan="3">100</td> <td rowspan="3">99,99</td> <td>16,2</td> <td rowspan="3">100</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>4</td> <td>33</td> <td>0,0027</td> <td>10,8</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>2</td> <td>35</td> <td>0,0029</td> <td>5,40</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asintomáticos: 3 RN (1 Mut y 2 cblC) en el momento del diagnóstico y del inicio del tratamiento. • Sintomáticos: 3 RN (1 Mut, 1 cblA y 1 cblB) mostraron descompensación metabólica con acidosis láctica e hiperamonemia. AMM Mut debutó a las 37 horas de vida (momento toma muestra) acidosis metabólica y vómitos, pero no se sospechó de ECM hasta el resultado del cribado (82 horas de vida, 3,4 días de vida). El RN con cblB mostró deterioro a los 5 días de vida (su muestra no se había analizado en laboratorio). En el RN con cblA el cribado se inició a las 50 horas de vida (2,1 días) motivado por una descompensación metabólica. <p>Muertes: ninguna</p> <p>Tratamiento: vitamina B₁₂ (oral o parenteral, según protocolo del centro)</p> <p>Pérdidas: 6 en el seguimiento</p> <p>Hallazgos incidentales: 9 deficiencias maternas de vitamina B₁₂ (gastritis autoinmune, malnutrición grave, dieta vegetariana estricta, entre otros) (datos de 9 de los 15 RN FP).</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los 3 RN asintomáticos presentaron desarrollo normal (1 Mut y 2 cblC). • Dos de los 3 RN sintomáticos presentaron secuelas y retraso del desarrollo: AMM Mut debutó a las 37 horas de vida; a los 4 años de vida, desarrolló insuficiencia renal de inicio precoz y grave retraso del desarrollo. AMM cblB debuta a los 5 días de vida, a los 6 años de vida presenta leve retraso del desarrollo. AMM cblA descompensación metabólica a los 2.1 días de vida (50 horas de vida), a los 22 meses de vida mostraba desarrollo psicomotor normal. <p>Comentarios (datos globales del programa): 3595 RN resultan + en la primera prueba (0,3%), todos se reanalizan con prueba 2^a nivel y 37 RN se envían a confirmación (0,003%). Se identifican 6 casos.</p> <p>31 FP: 16 RN mostraron elevación moderada de C3 y AMM de los cuales 9 se trataron con B₁₂ (3RN normalizan los niveles y 6 pérdidas). Los 15 FP restantes también inician tratamiento con B₁₂, 13 normalizan niveles (2 pérdidas).</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	1.195.850	6 ^a	1:199.308	0,50	AMM aislada	4	1:298.962	0,33	AMM comb	2	1:597.925	0,17	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	1.195.813	6	0	31	0,0025	100	99,99	16,2	100	AMM aislada	4	33	0,0027	10,8	AMM comb	2	35	0,0029	5,40
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																														
AMM global	1.195.850	6 ^a	1:199.308	0,50																																														
AMM aislada		4	1:298.962	0,33																																														
AMM comb		2	1:597.925	0,17																																														
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																									
AMM global	1.195.813	6	0	31	0,0025	100	99,99	16,2	100																																									
AMM aislada		4		33	0,0027			10,8																																										
AMM comb		2		35	0,0029			5,40																																										

Chu et al., 2019	Características del estudio	Resultados																																																										
<p>Lugar: Taiwán</p> <p>Ámbito: programa nacional</p> <p>Periodo: ene 2000-dic 2016</p> <p>Objetivo: evaluar parámetros relacionados con el diagnóstico y pronóstico de los RN con AMM y PA identificados en el programa de cribado, especialmente en relación con el trasplante hepático</p> <p>Financiación: no necesaria</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM y PA</p> <p>Panel de cribado: NA</p> <p>Cohorte (n.º RN): 3.155.263 Bajo peso / prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: 2 etapas (a partir de 2012) 1^{er} nivel: MS/MS 2^o nivel: MS/MS</p> <p>Edad toma de muestra: ni</p> <p>Proceso de análisis: si positivo en valores límite se solicita nueva muestra. Si positivo superando valores límite se deriva para pruebas de confirmación.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: ni</p> <p>Periodo de seguimiento: 17 años</p>	<p>Puntos de corte: dependiendo del centro</p> <p>Primario (µmol/L):</p> <ul style="list-style-type: none"> TIP/CFOH: C3 = 6 (límite); ≥ 12 o 14 respectivamente NTUH: C3 = 4,64 (límite); ≥ 8,8 <p>Ratios:</p> <ul style="list-style-type: none"> TIP/CFOH: C3/C2 = 0,25 – 0,3 o 0,35 (límite) respectivamente; ≥0,3 o 0,35 respectivamente NTUH: C3/C2= 0,26 (límite) <p>Segundo nivel (desde 2012) (µM):</p> <ul style="list-style-type: none"> CFOH: MMA ≥ 4,2 NTUH: MMA ≥ 1 Para PA: MMA < 1 <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rellamadas: ni <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="3">3.155.263</td> <td>27</td> <td>1:116.862</td> <td>0,86</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>27</td> <td>1:116.862</td> <td>0,86</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>4</td> <td>1:788.816</td> <td>0,13</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>27</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>-</td> <td>27</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>4</td> <td>ni</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: 8,8 días (AMM); 7,5 días (PA)</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: ni Sintomáticos: ni <p>Muertes:</p> <ul style="list-style-type: none"> AMM: 5 RN (3 con trasplante; 2 sin trasplante) PA: 1 RN (sin trasplante) <p>Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> AMM: 18 RN trasplante hepático PA: 2 RN trasplante hepático <p>Pérdidas: ni</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> AMM: de los RN trasplantados, se hizo seguimiento de 9, y 3 desarrollaron IRC estadio III a una edad media de 6 años (5,1-6,8). En todos los RN trasplantados la duración de la estancia hospitalaria disminuyó durante los cinco primeros años post-trasplante. También disminuyó la incidencia de nutrición enteral por sonda. En cuanto al desarrollo intelectual y el coeficiente intelectual, los pacientes con AMM mut trasplantados presentaron mejor pronóstico. La mortalidad perioperatoria para los RN con AMM trasplantados fue del 5,6% (1/18) y del 16,7% a los 5 años. La mortalidad de los no trasplantados del 25% (2/8). <p>Comentarios (datos globales del programa): los criterios de referencia (umbrales de corte) se modificaron durante el estudio piloto (2000-2006): umbral límite o "borderline" $4sd \pm \mu$ y umbral positivo el doble del límite. A partir de 2012 se implementa una prueba de segundo nivel (cuantificación MMA). La ratio C2/C3 parece discriminar mejor entre AMM aislada (mut) y PA. Indicación para trasplante de hígado, cuando el RN alcanza 8 kg de peso con independencia de la edad. La estrategia combinada C3, C3/C2 y MMA reduce drásticamente el tiempo para alcanzar el diagnóstico.</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	3.155.263	27	1:116.862	0,86	AMM aislada	27	1:116.862	0,86	PA	4	1:788.816	0,13	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	27	ni	ni	-	-	-	-	-	AMM aislada	-	27	ni	ni	-	-	-	-	-	PA	-	4	ni	ni	-	-	-	-	-
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																								
AMM global	3.155.263	27	1:116.862	0,86																																																								
AMM aislada		27	1:116.862	0,86																																																								
PA		4	1:788.816	0,13																																																								
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																																			
AMM global	-	27	ni	ni	-	-	-	-	-																																																			
AMM aislada	-	27	ni	ni	-	-	-	-	-																																																			
PA	-	4	ni	ni	-	-	-	-	-																																																			

Messina <i>et al.</i> , 2018	Características del estudio	Resultados																																																					
<p>Lugar: Italia (Catania, Sicilia)</p> <p>Ámbito: programa regional (parte oriental)</p> <p>Periodo: ene 2011-dic 2017</p> <p>Objetivo: describir los resultados del programa (laboratorio oriental)</p> <p>Financiación: pública (plan nacional de salud)</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflicto</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM y PA</p> <p>Panel de cribado: según guías italianas - 34 ECM (9 ECM secundarias para diagnóstico diferencial)</p> <p>Cohorte (n.º RN): 60.408 Bajo peso y prematuridad: 11,3% (6.810)</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: se asumen 2 Etapas (según guías italianas) 1º nivel: MS/MS 2º nivel: ni</p> <p>Edad toma de muestra: 36 – 72 horas de vida Situaciones especiales: transfusión o nutrición parenteral obtención 2º muestra tras 7 días de vida; RN prematuros o bajo peso (<2400gr) obtención 2º muestra tras 15 días de vida; y 3ª muestra para muy bajo peso (<1800gr)</p> <p>Proceso de análisis: si resultado + y riesgo de descompensación metabólica en periodo neonatal, se deriva de inmediato a evaluación y confirmación. En resto de situaciones, rellamada. Si persiste + se deriva a confirmación.</p> <p>Clasificación de las muestras: ni</p> <p>Análisis confirmatorios: ni</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA: basados en percentil 95 Primario (µmol): C3 >3,84</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellamadas: ni <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="3">60.408</td> <td>2</td> <td>1: 30.204</td> <td>3,31</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>2</td> <td>1:30.204</td> <td>3,31</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>60.408</td> <td>1</td> <td>1: 60.204</td> <td>1,66</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>-</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>ni</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: ni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asintomáticos: ni • Sintomáticos: ni <p>Muertes: 1 PA a los 3 años de vida</p> <p>Tratamiento: ni</p> <p>Pérdidas: 2RN con resultado + fallecen a los pocos días de vida (análisis de confirmación ADN pendiente; sospecha AG-2 y LCHAD/MTP).</p> <p>Hallazgos incidentales: 1 deficiencia materna de B₁₂</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AMM: 2 casos de AMM combinada con homocistinuria. El primero debuta en el primer de vida. El segundo caso debuta a las pocas horas de vida (hipotonía, letargia y síntomas extrapiramidales) y se deriva de inmediato e inicia tratamiento. A pesar de iniciar tratamiento de inmediato (dieta y terapia) desarrolla grave retraso del desarrollo. • PA: el RN debuta a los pocos días de vida (dificultad alimentación, vómitos, pérdida de apetito, hipotonía y letargia), se deriva de inmediato e inicia tratamiento. Fallece a los 3 años de vida <p>Comentarios (datos globales del programa): analizan 60.408 RN, 196 muestras + que se rellaman (tasa rellamada 0,32%). Se detectan 11 VP y 1 FN (3OH-MCA) detectado en el 1º mes de vida). 2RN con resultado + fallecen a los pocos días de vida (análisis de confirmación ADN pendiente). 2 deficiencias maternas.</p>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	60.408	2	1: 30.204	3,31	AMM aislada	0	-	-	AMM comb	2	1:30.204	3,31	PA	60.408	1	1: 60.204	1,66	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	-	2	0	ni	-	100	-	-	-	PA	-	1	0	ni	-	100	-	-	-
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																			
AMM global	60.408	2	1: 30.204	3,31																																																			
AMM aislada		0	-	-																																																			
AMM comb		2	1:30.204	3,31																																																			
PA	60.408	1	1: 60.204	1,66																																																			
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																														
AMM global	-	2	0	ni	-	100	-	-	-																																														
PA	-	1	0	ni	-	100	-	-	-																																														

Lim et al., 2014	Características del estudio	Resultados																																																																													
<p>Lugar: Singapur</p> <p>Ámbito: programa nacional</p> <p>Periodo: jul 2006-abr 2014</p> <p>Objetivo: describir la experiencia del programa de los 8 últimos años [2 fases: estudio piloto (2006-2010) e implementación programa]</p> <p>Financiación: Pública (<i>Health Service Development Program Award funded by the Ministry of Health</i>)</p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM (mut, cblA, cblB, mut) y PA (ECM secundarios cblC, cblD)</p> <p>Panel de cribado: incluye 20 ECM principales y 22 secundarias (diagnóstico diferencial)</p> <p>Cohorte (n° RN): 177.267 Bajo peso/prematuridad: ni</p> <p>Tasa de cobertura: 71% (en 2013)</p> <p>Proceso de cribado: 1 etapa (piloto); 2 etapas (programa) 1^{er} nivel: MS/MS (API 2000 ESI/MS/MS durante la fase piloto (2005-2009), y a partir de 2009 API 3200™ ESI/MS/MS) 2^o nivel: (a partir de finales de 2009) LC-MS/MS (para MMA)</p> <p>Edad toma de muestra: >24 horas de vida (con independencia de la edad gestacional y estado de alimentación); RN prematuros (<36 semanas) se requieren 3 muestras: 24-72 horas, a las 2 semanas y a las 4 semanas de vida. Edad media toma muestra 47,9 horas.</p> <p>Proceso de análisis: si la 1ª prueba muestra alteración de C3 se reanaliza la muestra en un duplicado para cuantificar el nivel de MMA (2ª nivel). Además, cuando C3>9 y MMA<3 (negativo) se realiza rellamada para diagnóstico diferencial de PA.</p> <p>Clasificación de las muestras:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positiva: C3≥5,5 y MMA>3 C3<5,5 y C3/C2 ≥0,2 y MMA>3 • Negativa: C3≥5,5 y MMA<3 C3<5,5 y C3/C2<0,2 C3<5,5 y C3/C2≥0,2 y MMA<3 <p>Análisis confirmatorios: análisis bioquímico (acilcarnitinas en plasma, ácidos orgánicos en orina, en particular MCA en orina), análisis genético o enzimático</p> <p>Periodo de seguimiento: 8 años</p>	<p>Puntos de corte, comunes AMM/PA: durante la fase piloto utilizaban valores del percentil 99 y a partir de agosto de 2010 utilizaron valores absolutos. Primario (μmol/L): C3 >5,5 Ratios (μmol/L): C3/C2 >0,20, C3/C16 >2,0, C3/Met >0,20 Segundo nivel (μmol/L): MMA <3,0 (a partir de 2009)</p> <p>Resultados globales para todo el período:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td rowspan="4">177.267</td> <td>5</td> <td>1:35.454</td> <td>2,82</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>2</td> <td>1:88.634</td> <td>1,15</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>3</td> <td>1:59.089</td> <td>1,69</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>FASE PILOTO: 2006-2010; cribado en 1 etapa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellamadas: 487 (0,79%) (667 muestras + (1,1% que precisaron alguna acción) <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población</th> <th>Nº de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>61.313</td> <td>2^a</td> <td>1: 30.657</td> <td>3,26</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>(piloto)</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 1 RN con AMM aislada y 1 RN con AMM cblC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMM global</td> <td>61.133</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>178</td> <td>0,29</td> <td>100</td> <td>99,7</td> <td>1,1</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>AMM aislada</td> <td>61.133</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>179</td> <td>0,29</td> <td>100</td> <td>99,7</td> <td>0,5</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>AMM comb</td> <td>61.133</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>179</td> <td>0,29</td> <td>100</td> <td>99,7</td> <td>0,55</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	177.267	5	1:35.454	2,82	AMM aislada	2	1:88.634	1,15	AMM comb	3	1:59.089	1,69	PA	0	-	-	ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	AMM global	61.313	2 ^a	1: 30.657	3,26	PA	(piloto)	0	-	-	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	AMM global	61.133	2	0	178	0,29	100	99,7	1,1	100	AMM aislada	61.133	1	0	179	0,29	100	99,7	0,5	100	AMM comb	61.133	1	0	179	0,29	100	99,7	0,55	100
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																											
AMM global	177.267	5	1:35.454	2,82																																																																											
AMM aislada		2	1:88.634	1,15																																																																											
AMM comb		3	1:59.089	1,69																																																																											
PA		0	-	-																																																																											
ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																											
AMM global	61.313	2 ^a	1: 30.657	3,26																																																																											
PA	(piloto)	0	-	-																																																																											
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																																																						
AMM global	61.133	2	0	178	0,29	100	99,7	1,1	100																																																																						
AMM aislada	61.133	1	0	179	0,29	100	99,7	0,5	100																																																																						
AMM comb	61.133	1	0	179	0,29	100	99,7	0,55	100																																																																						

FASE IMPLEMENTACIÓN PROGRAMA: 2010-2014, cribado en 2 Etapas

- Rellamadas: 45 (0,04%) (670 + en 1ª prueba (0,59%) y 45 + en 2º nivel que se envían a confirmación)

ECM	Población	Nº de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN
AMM global	115.954	3ª	1: 38.651	2,59
PA	(2º tier)	0	-	-

a: 1 RN con AMM aislada y 2 RN con AMM cbIC

ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN
AMM global	115.909	3	0	42	0.036	100	99,96	6,6	100
AMM aislada	155.909	1	0	44	0.028	100	99,97	2,2	100
AMM comb	155.909	2	0	43	0.037	100	99,97	4,65	100

Edad al diagnóstico: ni

- **Asintomáticos:** -
- **Sintomáticos:** -

Muertes: ni

Tratamiento: ni

Pérdidas: ni

Hallazgos incidentales: 2 deficiencias maternas de Vitamina B₁₂ (1 piloto + 1 programa)

Descripción de los casos:

- **AMM:** durante la fase piloto (2006-2010) se criban 61.313 RN, 667 (1,1%) son +, se rellaman 487 y se identifican 20 ECM: 1 AMM aislada y 1 AMM cbIC. Entre 2010 y 2014 (2º tier) se criban 112.289 RN, 670 son + en la primera prueba (0,60%), todas se someten al 2º tier y 45 de ellas se derivan a confirmación, se confirman 4 ECM: 1 AMM aislada y 2 AMM cbIC.
- **PA:** 0 casos

Comentarios (datos globales del programa): edad media toma de muestra 47,9 horas; resultado del cribado disponible en 1,64 días. Tras la implementación del test de segundo nivel, aumentó cerca de un 3% el de número de muestras que precisaban ser analizadas de nuevo, lo que aumentó el tiempo del resultado a 3,8 días (que consideran aceptable). Más del 97% de los casos sospechosos fueron evaluados por la unidad metabólica dentro de los 7 primeros días de vida.

Media global desde que se completa el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento: 8,7 días.

Además, desde el 2006 identifican entre la población no cribada (el PCN es voluntario) un total de 6 RN, dos de ellos con AMM. Todos presentaron síntomas clínicos y fueron diagnosticados tras el test diagnóstico. Todos presentaron daños irreversibles neurológicas y del desarrollo.

Abreviaturas: AMM: acidemia metilmalónica; CG-MS/MS: cromatografía de gases acoplada a tándem masas; ECM: error congénito del metabolismo; Esp: especificidad; FN: falso negativo; FP: falso positivo; LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a tándem masas; MCA: ácido metilcítrico; MMA: ácido metilmalónico; na: no aplica; ni: no informa; PA: acidemia propiónica; RN: recién nacido; Sens: sensibilidad; tHcy: homocisteína total; VN: verdadero negativo; VP: verdadero positivo; VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

Fuente: elaboración propia.

Estudios beneficio del cribado

Liang <i>et al.</i> , 2023	Características del estudio	Resultados																																																																							
<p>Lugar: Shanghai (China)</p> <p>Ámbito: programa local (Shanghai Xinhua Hospital)</p> <p>Periodo: 2004-2021</p> <p>Objetivo: investigar la relación fenotipo-genotipo y pronóstico de los pacientes con AMM mut</p> <p>Financiación: <i>Scientific Research Project plan of Shanghai Municipal Health Commission, Scientific Research Project Plan of Shanghai Municipal Health Commission and National Natural Science Foundation of China</i></p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflicto</p>	<p>Tipo de estudio: cohorte retrospectiva</p> <p>Patología cribada: AMM (mut)</p> <p>Panel de cribado: na</p> <p>Cohorte (n° RN): 365 AMM mut (confirmada)</p> <p>Tasa de cobertura: na</p> <p>Proceso de cribado: MS/MS (API 4000) para C3, C2 y GC-MC/MS para MMA y MCA</p> <p>Edad toma de muestra: 3^{er} día de vida (72 horas)</p> <p>Proceso de análisis: na</p> <p>Clasificación de las muestras/pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sensible a B₁₂: síntomas mejoran y niveles de C3/C2 (sangre) y AMM (orina) se reducen ≥50% después del test B₁₂ Parcialmente sensible a B₁₂: síntomas mejoran y niveles de C3/C2 (sangre) y AMM (orina) se reducen <50% después del test B₁₂ Tratamiento efectivo: pacientes que realizan tratamiento con B₁₂, pero se pierde el resultado del test; si C3/C2 y MMA disminuye tras tratamiento Tratamiento no efectivo: solo disponible el valor de C3/2 o MMA para valorar el efecto del tratamiento <p>Análisis confirmatorios: análisis genético (Sanger o NGS)</p> <p>Edad de seguimiento: 7 años (rango: 2-36 años de vida)</p>	<p>Puntos de corte AMM: Plasma (µmol/L): C3 > 4,0; C3/C2 > 0,25, Orina (mmol/mol creatinina): MMA > 4; MCA > 0,8</p> <p>Resultados: 365 pacientes: 152 (41,6%) identificados por cribado y 209 (57,2%) por diagnóstico clínico y 9 (2,4%) mediante historia familiar.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="5">Cribado</th> <th colspan="3">Clínica</th> <th colspan="2">H^a familiar</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Asintom</th> <th colspan="3">Debut</th> <th rowspan="2">TOTAL</th> <th colspan="3">Debut</th> <th rowspan="2">TOTAL</th> <th rowspan="2">Sin cribado Asintomático</th> </tr> <tr> <th><14 días</th> <th>>14 días</th> <th>Desc</th> <th><14 días</th> <th>>14 días</th> <th>Desc</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N (casos)</td> <td>59</td> <td>37</td> <td>25</td> <td>26</td> <td>152</td> <td>89</td> <td>104</td> <td>16</td> <td>209</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Sano</td> <td>59</td> <td>3</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>77</td> <td>7</td> <td>24</td> <td>1</td> <td>32</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Secuelas</td> <td>-</td> <td>17</td> <td>12</td> <td>17</td> <td>46</td> <td>29</td> <td>63</td> <td>4</td> <td>96</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Muerte</td> <td>-</td> <td>16</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>21</td> <td>49</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>69</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Edad al diagnóstico: 10-14 días de vida</p> <ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos: 59 RN del grupo cribado y 4 historia familiar Sintomáticos: inicio precoz (<1 año de vida): 85,1% (217/255). 297 casos debutaron a los 15 días de vida (media de edad; rango: 1 día de vida – 9 años e incluye 88 detectados por cribado y 209 clínicamente). 164 RN en los 3 primeros meses de vida, 53 RN entre 3 y 12 meses, 30 RN entre 1-4 años y 8 a partir de los 4 años. <p>Muertes: grupo cribado: 13,8% (21 casos, rango edad: 6 días – 4.4 años, media 1 mes de vida) grupo clínica: 33% (69, rango edad: 3 días – 11 años, media 1 mes de vida)</p> <p>Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sensible a B₁₂: administración L-carnitina y dieta baja en isoleucina, valina, treonina y metionina. N=182 pacientes (89 cribado y 93 clínica). Tratamiento efectivo: 100 pacientes: 63 sanos, 28 daño cognitivo y 6 muertes. T no eficaz: 66 pacientes: 21 sanos, 33 secuelas y 8 muertes. No sensible a B₁₂: L-carnitina y restricción dieta (algunos) <p>Pérdidas: 8 casos detectados por cribado (5,2%) y 12 por clínica (5,8%)</p> <p>Hallazgos incidentales: NA</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo cribado (152 RN): el 57,9% (88/152) debutaron a los 7 días de vida (media edad, rango: 1 día– 2,4 años) y de éstos el 24,3% (37/152) debutaron en los primeros 14 días de vida (tiempo en el que se obtiene el resultado del test). El 60,2% de los casos de inicio precoz (53/88) presentaron crisis agudas con síntomas inespecíficos (vómitos, diarrea, letargia, convulsiones y coma) y el 39,8% restante (35/88) una progresión crónica (daño neurocognitivo, falta apetito y fatiga). Grupo no cribado (209 RN): debutaron a los 22 días (media edad, rango: 1 día de vida – 9 años) y el 42,6% (89/209) debutaron a los 14 días de vida. El 78,9% (165/209) presentaron crisis aguda y el 21,1% (44/209) progresión crónica. Secuelas: 6% (22/365) disfunción renal, 3 disfunción hepática (0,8%) y 1 cardiomiopatía (0,3%). Complicaciones neurológicas: 18,1% convulsiones (66/365). Complicaciones oftalmológicas 2,7% (10/365). <p>Comentarios (datos globales del programa): el resultado del test de cribado disponible entre 10^o-14^o día de vida</p>		Cribado					Clínica			H ^a familiar		Asintom	Debut			TOTAL	Debut			TOTAL	Sin cribado Asintomático	<14 días	>14 días	Desc	<14 días	>14 días	Desc	N (casos)	59	37	25	26	152	89	104	16	209	4	Sano	59	3	10	5	77	7	24	1	32	4	Secuelas	-	17	12	17	46	29	63	4	96	0	Muerte	-	16	1	4	21	49	10	10	69	0
	Cribado					Clínica			H ^a familiar																																																																
	Asintom	Debut			TOTAL	Debut			TOTAL	Sin cribado Asintomático																																																															
		<14 días	>14 días	Desc		<14 días	>14 días	Desc																																																																	
N (casos)	59	37	25	26	152	89	104	16	209	4																																																															
Sano	59	3	10	5	77	7	24	1	32	4																																																															
Secuelas	-	17	12	17	46	29	63	4	96	0																																																															
Muerte	-	16	1	4	21	49	10	10	69	0																																																															

Bourque <i>et al.</i> , 2021	Características del estudio	Resultados
<p>Lugar: Canadá (Ontario)</p> <p>Ámbito: 1 centro (<i>Hospital for Sick Children</i>)</p> <p>Periodo: hasta abril 2016</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia del tratamiento de pacientes diagnosticados con AMM cbIC identificados clínicamente (grupo SX) versus pacientes asintomáticos identificados por cribado neonatal o antecedentes familiares (grupo NB).</p> <p>Financiación: <i>Centre for Genetic Medicine at The Hospital for Sick Children</i></p> <p>Conflicto de interés: los autores declaran la ausencia de conflictos</p>	<p>Tipo de estudio: estudio de cohortes (inclusión consecutiva de pacientes con análisis de datos retrospectivo)</p> <p>Patología cribada: AMM combinada tipo cbIC</p> <p>Panel de cribado: AMM combinada tipo cbIC</p> <p>Cohorte (n° RN): ni</p> <p>Tasa de cobertura: ni</p> <p>Proceso de cribado: na 1^{er} nivel: na 2^o nivel: na</p> <p>Edad toma de muestra: na</p> <p>Proceso de análisis: na</p> <p>Clasificación de las muestras: na</p> <p>Análisis confirmatorios: análisis genético</p> <p>Periodo de seguimiento: ni</p>	<p>Puntos de corte: na</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rellamadas: na <p>Edad al diagnóstico: media de edad de pacientes sintomáticos al diagnóstico 65±54 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asintomáticos: 15 RN • Sintomáticos: 11 RN <p>Muertes: ni</p> <p>Tratamiento: hidroxocobalamina parenteral, ácido fólico y betaina. Ningún paciente con restricción proteica en la dieta. Sin diferencias significativas en el tratamiento de los dos grupos.</p> <p>Pérdidas: 0</p> <p>Hallazgos incidentales: ni</p> <p>Descripción de los casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo SX (n=11): 8 RN iniciaron síntomas antes de los 4 años de vida (5 de ellos antes del primer año); tiempo medio entre síntomas y diagnóstico: 2,6 años. 3 RN iniciaron síntomas con más de 4 años (edad media de inicio de síntomas 8,2 años); tiempo medio entre síntomas y diagnóstico: 2,1 años. Seguimiento hasta edad media de 12,5 ± 4,3 años. • Grupo NB (n=15): 13 RN identificados en la prueba de cribado y 2 FN para C3 con antecedentes familiares. 2 RN presentaron desarrollo normal, 1 RN maculopatía, 2 RN retraso global en el desarrollo y disfunción cognitiva, 2RN retraso en el lenguaje. Seguimiento hasta una edad media de 4,1 ± 2,1 años. <p>El retraso global en el desarrollo, la disfunción cognitiva, convulsiones, historia de ACV, la atrofia cerebral y el adelgazamiento del cuerpo calloso parecen ser más comunes en el grupo SX. Tanto en el momento del diagnóstico como en la última visita el grupo NB parece presentar mejores resultados. El inicio del tratamiento en periodo neonatal parece asociarse con mejores resultados neurológicos y menor atrofia cerebral. La anemia y la retinopatía parecen no prevenirse en ninguno de los grupos con el tratamiento precoz.</p>
<p>Abreviaturas: AMM: acidemia metilmalónica; CG-MS/MS: cromatografía de gases acoplada a tándem masas; ECM: error congénito del metabolismo; MCA: ácido metilcátrico; MMA: ácido metilmalónico; na: no aplica; ni: no informa; PA: acidemia propiónica; RN: recién nacido.</p> <p>Fuente: elaboración propia.</p>		

Estudios económicos

Castilla <i>et al.</i> , 2013	Características del estudio	Características del modelo económico	Resultados															
<p>Análisis de coste-utilidad</p> <p>Lugar: España</p> <p>Objetivo: comparar el coste-efectividad del cribado AP y AMM con no cribar y detección clínica.</p>	<p>Dispositivo: na (cribado MS-MS)</p> <p>Comparador: no cribado</p> <p>Población: todos los recién nacidos vivos en España, que tienen acceso potencial a un programa de cribado.</p> <p>Criterios de exclusión: na</p> <p>Financiación: Plan de trabajo de RedETS</p> <p>Conflicto de interés: ni</p>	<p>Diseño: modelo árbol de decisión</p> <p>Se determinó que una estrategia era coste-efectiva si la RCEI era menor que el umbral de disposición a pagar (DAP) de 30 000 € por AVAC</p> <p>Perspectiva: Sistema Nacional de la Salud</p> <p>Horizonte temporal: toda la vida</p> <p>Tasa de descuento: 3% anual en costes y utilidades</p> <p>Datos empleados en el modelo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Datos clínicos: Datos de prevalencia al nacimiento provienen de Asociación Española de Cribado Neonatal. Datos relacionados con la especificidad y sensibilidad de la prueba de MS/MS, la presentación tardía o temprana y etiología de las acidemias y la presentación de discapacidades asociadas se extrajeron de la literatura. Datos de mortalidad asociada a las metabopatías provienen de estudios. Utilidades: se derivaron de la literatura. Costes: Los datos relacionados con el uso de recursos y costes fueron provienen de estimaciones de expertos de las Comunidades Autónomas, del INE y de base de datos eSalud. Las pérdidas de productividad se calcularon a partir de los datos relacionados con la estructura salarial (INE) y la supervivencia. <p>Análisis de sensibilidad: se realizó un análisis de una vía para los parámetros que causaban la mayor incertidumbre y un análisis multivariante y probabilístico empleando mil simulaciones Monte Carlo de segunda orden.</p>	<p>Caso base del modelo:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Intervención</th> <th>Cribado</th> <th>No cribado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Coste</td> <td>19,24 €</td> <td>15,80 €</td> </tr> <tr> <td>AVACs</td> <td>30,95091</td> <td>30,95075</td> </tr> <tr> <td>RCEI</td> <td colspan="2">21.405,13 €/AVACs</td> </tr> <tr> <td>RCEI incluyendo pérdidas de productividad</td> <td colspan="2">15.233,21 €/AVACs</td> </tr> </tbody> </table> <p>Resultados análisis de sensibilidad: los resultados son sensibles a variaciones de la especificidad de la prueba de cribado, al aumentar el coste incremental debido a los falsos positivos, y a la prevalencia al nacimiento de la AMM. Para disponibilidades a pagar por encima de los 22.500 €/AVAC la estrategia con mayor probabilidad de ser coste-efectiva es la inclusión de la AP y la AMM en el programa de cribado poblacional. Para el umbral de la disponibilidad a pagar de referencia de 30.000 €/AVAC, el cribado neonatal de la AP y la AMM tiene una probabilidad de ser coste-efectivo, en torno al 80,5%.</p>	Intervención	Cribado	No cribado	Coste	19,24 €	15,80 €	AVACs	30,95091	30,95075	RCEI	21.405,13 €/AVACs		RCEI incluyendo pérdidas de productividad	15.233,21 €/AVACs	
Intervención	Cribado	No cribado																
Coste	19,24 €	15,80 €																
AVACs	30,95091	30,95075																
RCEI	21.405,13 €/AVACs																	
RCEI incluyendo pérdidas de productividad	15.233,21 €/AVACs																	

Anexo D. Estudios excluidos

Estudio	Motivo
Ahrens-Nicklas RC, Serdaroglu E, Muraresku C, Ficicioglu C. Cobalamin C Disease Missed by Newborn Screening in a Patient with Low Carnitine Level. <i>JIMD reports</i> . 2015;23 (101568557):71-5.	Diseño de estudio
Morton DH, Donnelly P, Duffy A, Chowdhury D, Jacob R, Hendrickson C, et al. Cardiomyopathy is common in the propionic acidemia variant PCCB C.1606a>G and can be prevented & reversed by metabolic therapy. <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> . 2014;111(3):262-3. PubMed PMID: 71804911.	Diseño de estudio
Ranieri E, Gerace R, Barlett B, Johnson D, Fletcher J. The use of a 2nd tier dried blood-spot methylmalonic acid (MMA) into routine newborn screening for inborn errors of metabolism. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . 2013;36 (2 SUPPL. 1):S313. PubMed PMID: 71346095.	Diseño de estudio
Waters PJ, Levesque S, Clarke JTR, Auray-Blais C, Alfares A, Braverman N. Combined Malonic and Methylmalonic Aciduria (CMAMMA) due to deficiency of ACSF3: The Quebec experience. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . 2013;36 (2 SUPPL. 1):S95. PubMed PMID: 71345256.	Diseño de estudio
Peng G, de Fontrouvelle CA, Enns GM, Cowan TM, Zhao H, Scharfe C. Elevated methylmalonic acidemia (MMA) screening markers in Hispanic and preterm newborns. <i>Molecular genetics and metabolism</i> . 2019;126 (1):39-42.	Resultados
Rehman S, Rehman N, Rehman KU, Khan EH, Rafiq A, Ihsanulla. Clinico-Biochemical Presentation of Classical Organic Aciduria Presenting as Intoxication in Tertiary Care Hospital of Peshawar. <i>Pakistan Journal of Medical and Health Sciences</i> . 2022;16(1):839-41. PubMed PMID: 2017105473.	Diseño de estudio
La Marca G. Mass spectrometry in clinical chemistry: The case of newborn screening. <i>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</i> . 2014;101((la Marca) Department of Neurosciences, Psychology, Pharmacology and Child Health, University of Florence, Newborn Screening, Biochemistry and Pharmacology laboratory, Meyer Children's University Hospital, Florence, Italy):174-82. PubMed PMID: 600257212.	Diseño de estudio
Unsal Y, Yurdakok M, Yigit S, Celik HT, Dursun A, Sivri HS, et al. Organic acidemias in the neonatal period: 30 years of experience in a referral center for inborn errors of metabolism. <i>Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM</i> . 2022;35(11):1345-56.	Población
Chapman KA. Systemic organic acidemias: Identification, diagnosis, management and long term complications. <i>Journal of Pediatric Biochemistry</i> . 2014;4(4):193-200. PubMed PMID: 616995343.	Diseño de estudio
Rodrigues AL, Jotta R, Ezequiel M, Pires P, Quintas S, Janeiro P, et al. Metabolic stroke in methylmalonic acidemia. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . 2019;42(Supplement 1):339. PubMed PMID: 631726661.	Diseño de estudio
Kose MD, Canda E, Kagnici M, Altinok YA, Ucar SK, Habif S, et al. Branched-Chain Aminoacidopathies: Our Experience in Ege University Faculty of Medicine. <i>JOURNAL OF PEDIATRIC RESEARCH</i> . 2016;3(2):76-81. PubMed PMID: WOS:000406928300003.	Idioma
Pajares S, Navarro-Sastre A, Lopez RM, Marin JL, Argudo A, Flores E, et al. Second tier test in the first DBS in NBS of methylmalonic and propionic acidurias and, homocystinurias: Catalonia experience. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . 2018;41 (Supplement 1):S77-S8. PubMed PMID: 623864627.	Diseño de estudio
Sadik I, Yahyaoui R, Benito C, Rodriguez-Espinosa M, Sanchez-Godoy L. Cobalamin deficiency detected through expanded newborn screening in Spain. <i>Clinica Chimica Acta</i> . 2022;530(Supplement 1): S389. PubMed PMID: 2018699924.	Diseño de estudio
Kagawa R, Tajima G, Maeda T, Sakura F, Nakamura-Utsunomiya A, Hara K, et al. Pilot Study on Neonatal Screening for Methylmalonic Acidemia Caused by Defects in the Adenosylcobalamin Synthesis Pathway and Homocystinuria Caused by Defects in Homocysteine Remethylation. <i>International journal of neonatal screening</i> . 2021;7(3).	Resultados
Lund A, Wibrand F, Skogstrand K, Cohen A, Christensen M, Japelt RB, et al. Danish expanded newborn screening is a successful preventive public health programme. <i>Danish Medical Journal</i> . 2020;67(1): A06190341. PubMed PMID: 2003529174.	Resultados
Scaturro GM, Sanfilippo C, Giuffre M, Castana C, Corsello G. First year of expanded newborn screening in western Sicily: Preliminary results. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . 2013;36(2 SUPPL. 1): S315. PubMed PMID: 71346103.	Diseño de estudio
Kim S, Song W, Jeon Y. Propionic acidemia: Two cases undetected by neonatal metabolic screening using tandem mass spectrometry. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> . 2013;36(2 SUPPL. 1): S166. PubMed PMID: 71345524.	Diseño de estudio
Baronio F, Ortolano R, Bettocchi I, Righetti F, Vitali A, Morrone A, et al. Newborn screening for methylmalonic acidemias in Emilia-Romagna (Italy): A 4-year study. <i>Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening</i> . 2017;5(Baronio, Ortolano, Bettocchi, Righetti, Vitali, Pession, Cassio) Department of Woman, Child and Urologic Diseases Aou S.Orsola- Malpighi, University of Bologna, Bologna, Italy(Morrone) Meyer Children's Hospital, Department of Neurofarba, University of FI):55-6. PubMed PMID: 623678104.	Diseño de estudio
Al-Khatib A. Neonatal screening: The Syrian experience. <i>Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i> . 2014;52(SUPPL. 1): S1247. PubMed PMID: 71556619.	Diseño de estudio

Yong SB, Chiou YT, Yang HJ, Lee MT, Chang TM, Lai HC, et al. New-born screening in large teaching hospital-six years of experience. Biomedical Research (India). 2017;28(17):7637-43. PubMed PMID: 618542736.	Resultados
Kulali F, Kose M, Celik TC, Ergon EY, Kalkanli OH, Colak R, et al. Inborn Errors of Metabolism: A Three-Year Experience. IZMIR DR BEHCET UZ COCUK HASTANESI DERGISI. 2019;9(2):143-8. PubMed PMID: WOS:000477890900011.	Idioma
Thiboonboon K, Leelahavarong P, Wattanasirichaigoon D, Vatanavicharn N, Wasant P, Shotelersuk V, et al. An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand. PloS one. 2015;10(8):e0134782.	Resultados
Shuaib T. Saudi newborn screening program success and challenges: Single-center experience. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. 2017;5 (Shuaib) King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia):16-7. PubMed PMID: 623677725	Diseño de estudio
Felez Moliner I, Baquedano Lobera I, Navarro Rodriguez-Villanueva A, Garcia Jimenez C. [Propionic acidemia: clinical diagnosis vs newborn screening]. Archivos argentinos de pediatria. 2020;118(1):e53-e6.	Diseño de estudio
Varughese B, Madrewar D, Polipalli SK, Ramji S, Kapoor S. New approach for second-tier analysis of methylmalonic acid in dried blood spots using liquid chromatography tandem mass spectrometry. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2021;15 (2):SC01-SC5. PubMed PMID: 2011443732.	Ámbito/contexto
Vaidyanathan K, Vasudevan DM. Inborn errors of metabolism in south Indian population. Clinica Chimica Acta. 2019;493(Supplement 1): S451-S2. PubMed PMID: 2001820360.	Diseño de estudio
Ortega DG, Juan-Fita MJ, Mellado JME, Pinera IV, Gallego IG. 10 years of expanded newborn screening program on southeastern Spain: Impact on clinical outcome of inborn errors of metabolism. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. 2017; 5(Ortega, Juan-Fita, Mellado, Pinera, Gallego) Metabolic Unit, Hosp Universitario Virgen De La Arrixaca, Murcia, Spain):48. PubMed PMID: 623677811.	Diseño de estudio
Liammongkolkul S, Sanomcham K, Vatanavicharn N, Sathienkijkanchai A, Ranieri E, Wasant P. Expanded newborn screening program in Thailand. Annals of Translational Medicine. 2017;5 (Supplement 2). PubMed PMID: 619587054.	Diseño de estudio
Tangeraas T, Ljungblad UW, Lutvica E, Kristensen E, Rowe AD, BJORKE-MONSEN A-L, et al. Vitamin B12 Deficiency (Un-)Detected Using Newborn Screening in Norway. International journal of neonatal screening. 2023;9(1).	Resultados
Pajares S, Lopez RM, Argudo A, De Aledo-Castillo JMG, Marin JL, Garcia J, et al. Maternal metabolic defects detected through expanded newborn screening in Catalonia. Clinica Chimica Acta. 2019;493(Supplement 1): S602-S3. PubMed PMID: 2001819269.	Diseño de estudio
Gramer G, Okun JG, Hoffmann GF. Pilot study for evaluation of 21 additional metabolic disorders for the German newborn screening panel. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2016;39(Supplement 1): S75. PubMed PMID: 612078894.	Diseño de estudio
Chu THC, Chien YHC, Lin HYL, Yang CFY, Niu DMN. Methylmalonic Acidemia/Propionic Acidemia -the outcome between liver transplantation versus non-liver transplantation groups. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2019;42(Supplement 1):147. PubMed PMID: 631724935.	Diseño de estudio
Martin Rivada A, Palomino Perez L, Canedo Villaroya E, Dulin Iniguez E, Merinero Cortes B, Perez Cerda C, et al. Expanded Newborn Screening. Six-year experience in a single centre. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2018;41 (Supplement 1):S76-S7. PubMed PMID: 623864455.	Diseño de estudio
Ling S, Wu S, Shuai R, Yu Y, Qiu W, Wei H, et al. The Follow-Up of Chinese Patients in cblC Type Methylmalonic Acidemia Identified Through Expanded Newborn Screening. Frontiers in genetics. 2022;13(101560621):805599.	Población
Li Y-Y, Xu J, Sun X-C, Li H-Y, Mu K. Characteristics, differential diagnosis, individualized treatment, and prevention of hyperhomocysteinemia in newborns. European journal of medical genetics. 2023;66(10):104836.	Ámbito/contexto
Mendoza LFM, Bonilla Mendez R, Del Alba Herrera Perez L, Moreno-Graciano C, Martinez-Cruz P, Solis FAM, et al. Results of an expanded newborn screening program in the health services of the Mexican secretariat of national defense. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. 2017;5(Mendoza) Military Health, Secretariat of National Defense of Mexico, Ciudad De Mexico, Mexico(Bonilla Mendez) Women's Military Hospital, Secretariat of National Defense of Mexico, Ciudad De Mexico, Mexico(Del Alba Herrera Perez, Moreno-Graciano, Martinez):64. PubMed PMID: 623678478.	Diseño de estudio
Pechatnikova N, Shestopalova E, Potehin O, Denisenkov A, Bullikh A, Polyakova N, et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism: Experience of the first year in Moscow. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2019;42(Supplement 1):75. PubMed PMID: 631724446.	Diseño de estudio
Messina M, Muccilli V, Barone R, Fiumara A, Meli C, Pittala A, et al. Expanded newborn screening for inherited metabolic diseases in eastern Sicily. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2013;36(2 SUPPL. 1):S323. PubMed PMID: 71346133.	Diseño de estudio
Roschinger W, Sonnenschein S, Schuhmann E, Nennstiel-Ratzel U, Roscher AA, Olgemoller B. New target diseases in newborn screening: Recommendations derived from a pilot study. Monatsschrift fur Kinderheilkunde. 2015;163(2):142-9. PubMed PMID: 602214660.	Idioma

Tang C, Tan M, Xie T, Tang F, Liu S, Wei Q, et al. Screening for neonatal inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry in Guangzhou. Zhejiang da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Zhejiang University Medical sciences. 2021;50(4):463-71.	Idioma
Arevalo M, Cespedes N, Valencia A, Echeverry C, Cifuentes Y, Hurtado PM, et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Cali, Colombia. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. 2017;5((Arevalo) Faculty of Health, Malaria Vaccine and Drug Development Center, Asoclinic Immunologia, U. Del Valle, Cali, Colombia(Cespedes, Valencia, Echeverry) Malaria Vaccine and Drug Development Center (MVDC), Cali, Colombia(Cifuentes) Facultad De Medicina):39. PubMed PMID: 623678328.	Diseño de estudio
Reinson K, Kunnapas K, Kriisa A, Vals MA, Muru K, Ounap K. The expanded newborn screening in Estonia using tandem mass-spectrometry. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2015;38(1 SUPPL. 1): S81. PubMed PMID: 71998583.	Diseño de estudio
Lund AM, Wibrand F, Skogstrand K, Baekvad-Hansen M, Gregersen N, Andresen BS, et al. Use of molecular genetic analyses in danish routine newborn screening. International Journal of Neonatal Screening. 2021;7(3):50. PubMed PMID: 2013407435.	Resultados
Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Okun JG, et al. High incidence of maternal vitamin B-12 deficiency detected by newborn screening: first results from a study for the evaluation of 26 additional target disorders for the German newborn screening panel. WORLD JOURNAL OF PEDIATRICS. 2018;14(5):470-81. PubMed PMID: WOS:000447063400008.	Ámbito/contexto
Scott Schwoerer J, Clowes Candadai S, Held PK. Long-term outcomes in Amish patients diagnosed with propionic acidemia. Molecular genetics and metabolism reports. 2018;16(101624422):36-8.	Ámbito/contexto
Jin L, Han X, He F, Zhang C. Prevalence of methylmalonic acidemia among newborns and the clinical-suspected population: a meta-analysis. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2022;35(25):8952-67.	Ámbito/contexto
Al-Riyami S, Al-Maney M, Bayoumi R, Krishnan L, Joshi SN, Al Murshedi F, et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism at Sultan Qaboos University Hospital (Oman): A pilot study. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2013;36(2 SUPPL. 1): S320. PubMed PMID: 71346121.	Diseño de estudio
Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Mutze U, et al. Newborn Screening for Vitamin B-12 Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications. JOURNAL OF PEDIATRICS. 2020;216:165. PubMed PMID: WOS:000502794800037.	Resultados
Scolamiero E, Villani GRD, Ingenito L, Pecce R, Albano L, Caterino M, et al. Maternal vitamin B-12 deficiency detected in expanded newborn screening. CLINICAL BIOCHEMISTRY. 2014;47(18):312-7. PubMed PMID: WOS:000346125500013	Resultados
Al-Dirbashi OY, McIntosh N, McRoberts C, Geraghty MT, Santa T, Chakraborty P. Methylcitrate in DBS improves newborn screening for propionic and methylmalonic acidemia. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2013;36(2 SUPPL. 1):S317. PubMed PMID: 71346110.	Diseño de estudio
Zhang K, Gao M, Wang G, Shi Y, Li X, Lv Y, et al. Hydrocephalus in cblC type methylmalonic acidemia. Metabolic brain disease. 2019;34(2):451-8.	Ámbito/contexto
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. Molecular bioSystems. 2015;11(6):1525-35.	Ámbito/contexto
Tu W-J, Chen H, He J. Methylmalonic aciduria: newborn screening in mainland China? Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. 2013;26(3-4):399-400.	Diseño de estudio
Al-Dirbashi OY, McIntosh N, Chakraborty P. Quantification of 2-methylcitric acid in dried blood spots improves newborn screening for propionic and methylmalonic acidemias. Journal of medical screening. 2017;24(2):58-61.	Ámbito/contexto
Li Y, Sun M, Li P, Tian L, Guo Y, Li G, et al. Analysis of biochemical and genetic screening results for neonatal methylmalonic academia. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics. 2023;38(1):54-9. PubMed PMID: 2025432953.	Idioma
García SP, Galera RML, Soria JLM, Ramirez AA, de Aledo-Castillo JMG, Rubio AR, et al. Impact of the inclusion of second-tier tests in the newborn screening program of Catalonia and in other international programs. REVISTA ESPANOLA DE SALUD PUBLICA. 2020;94. PubMed PMID: WOS:000599097200001.	Resultados
Gasperini S, Paci S, Galimberti C, Molinari S, Salvatici E, Cefalo G, et al. Expanded newborn screening in Lombardia. Results of a pilot study. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2016;39(Supplement 1):S81. PubMed PMID: 612078440.	Diseño de estudio
Chu TH, Niu DM. Methylmalonic and propionic acidemias: Comparative outcomes between liver transplantation versus nonliver transplantation groups. Annals of Translational Medicine. 2017;5(Supplement 2). PubMed PMID: 619586256.	Diseño de estudio
Navarro-Sastre A, Lopez RM, Arranz JA, Artuch R, Del Toro M, Garcia-Villoria J, et al. Follow up of B12 deficient infants detected through the newborn screening program of Catalonia. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2015;38(1 SUPPL. 1):S76. PubMed PMID: 71998571.	Diseño de estudio

